Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

CSA220591

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE PCT

# PATENTE DE INVENCION
# PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(21) EXPEDIENTE No 08-125263

(54) TITULO NITRILOS ESPIROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA

(52) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 211/66, C07C 237/24, A61K 31/438, A61P 19/00

(71) SOLICITANTE SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO 174, Avenue de France 75013 Paris, FRANCIA

(74) APODERADO DR LUIS PATIÑO LEIVA

(22) BOGOTA, D C, 25 NOV 2008

FN 01 01 2004

**PETITORIO**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00000-0000
Fecha: 2008-11-25 14:15:41 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 255

# FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

**SOLICITUD DE:**

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

**SOLICITANTE (71)**

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France 75013 Paris - FRANCIA**

Domicilio: **75013 Paris - FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número ____

(3)

**REPRESENTANTE O APODERADO (74)**

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Calle 94A No. 7A - 09, Bogotá D.C**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: info@castellanosyco.com

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número **2.930.616** TPA **2698**

(4)

**INVENTOR (ES) (72)**

**MANFRED SCHUDOK**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

**MICHAEL WAGNER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

**ARMIN BAUER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

**ANNA KOHLMANN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/004550** Fecha **23/05/2007**

Publicación Internacional No. **WO 2007/137738 A1** Fecha **06/12/2007**

(6) **Título (54)**

**NITRILOS ESPIROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA**

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 211/66, C07C 237/24, A61K 31/438, A61P 19/00**

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| DE | 01/06/2006 | 10 2006 025 630,1 |
| | | |

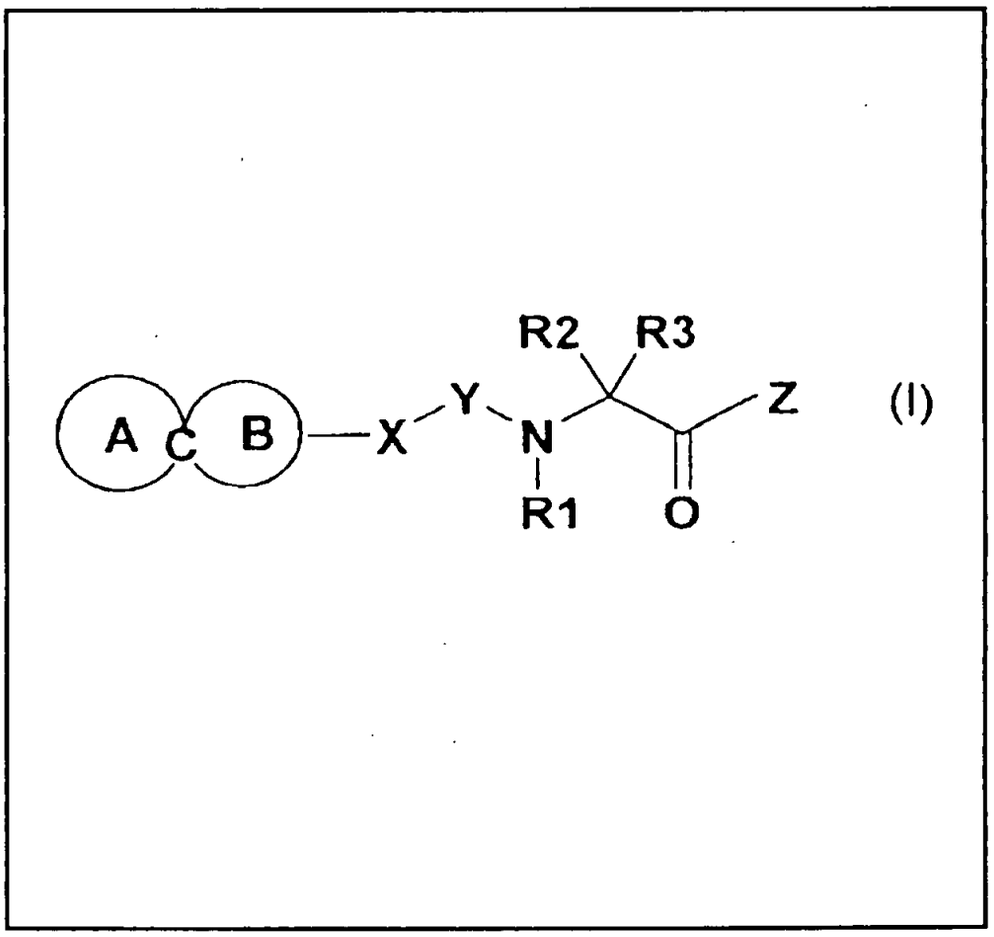
(9) **Comprobante de pago No.** **08-91,232** **Fecha** **Noviembre 24 de 2008**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

## (10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros **Tarjeta de Propietario, Extracto para la publicación y traducción del las modifiaciones hechas bajo el Art. 34 del PCT**

## (11) FIGURA CARACTERISTICA:




## (12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. **2'930.616 Bogotá** - TPA **2.698 C.S.J.**

25 NOV. 2008

**Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.** - LPL/gcb - P20232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,232
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00000-0000
Fecha: 2008-11-25 14:15:41
Tra: 11 PATENTEIYII Dep: 2020 NUECREACIONI
Act: 411 PRESENTACION Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 255

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81241053 | 24/11/2008 | 8,173,600.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00 |
| | | | TOTAL : $ | 501,000.00 |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS...., acting on behalf of and representing of ..... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney 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 of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, 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 plaintiff or defendant, 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 him 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 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, 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, lo 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 Paris el de de .

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
énoncés dans le présent document

Me H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS
COUR D'APPEL

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta
copia coincide con Documento ORIGINAL
presentado para su autenticación
Bogotá 21 NOV. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notaria Quince

APOSTILLE

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* PARIS

8. sous n° 17419O

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

*L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est ...*

Notaria Quince Circulo de Bogotá

Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación

Bogotá 21 NOV. 2006

DANIEL BAUTISTA ZULUAGA

Notario Quince

## CERTIFICATION

### COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading [illegible] (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE
All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

## 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 _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

**APOSTILLE**
***(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)***

1. ***République française***
**Le présent acte public**
2. **a été signé par** Maître POMMERY
3. **agissant en qualité de** Notaire
4. **est revêtu du sceau/timbre de** Son étude

**Attesté**
5. **à** PARIS
6. **le** 22/02/2007
7. ***par le Procureur général près la Cour d'appel de*** PARIS
8. **sous n°** 17350
9. **Sceau :**
10. **Signature :**

COUR D'APPEL DE PARIS

***L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu.***

Notaria Quince Circulo de Bogotá
El Suscrito Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 21 NOV 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

# EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

**Traductor oficial - Traducteur assermenté**

**Español - Francés**
**Français - Espagnol**

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961):

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Notaría Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 21 NOV. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

*Edgar Hermes Paixão Pardo*
Francés Español
L.C. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

b22036
Edgar Pinzon
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2007 JUN 28 A 11: 35
Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Notaría Quince Círculo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta
copia coincide con Documento ORIGINAL
presentado para su autenticación
Bogotá 21 NOV 2006
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Dezember 2007 (06.12.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/137738 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
*C07D 211/66* (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
*C07D 213/26* (2006.01) *C07D 491/10* (2006.01)
*C07D 231/54* (2006.01) *C07D 498/10* (2006.01)
*C07D 263/52* (2006.01) *C07C 237/24* (2006.01)
*C07D 295/215* (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)
*C07D 295/26* (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
*C07D 317/72* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004550

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Mai 2007 (23.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 025 630.1 1. Juni 2006 (01.06.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHUDOK, Manfred** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WAGNER, Michael** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BAUER, Armin** [DE/DE]; Sanofi Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KOHLMANN, Anna** [US/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

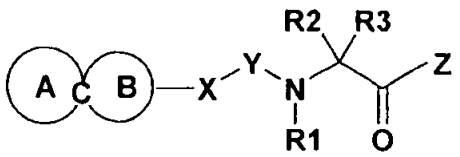
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**
— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: SPIROCYCLIC NITRILES AS PROTEASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SPIRO-CYCLISCHE NITRILE ALS PROTEASE-INHIBITOREN




(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted heterocyclic spiro compounds of formula (I) inhibiting cathepsins, to a method for the production thereof, and to the use of same as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte heterocyclische Spiro-Verbindungen der Formel (I), die Cathepsine inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

WO 2007/137738 A1

Spiro-cyclische Nitrile als Protease-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft substituierte carbo- und heterocyclische Spiro-Verbindungen der Formel I, die Thiol-Proteasen inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Proteolytische Enzyme, bekannt als Proteasen und Peptidasen, sind sehr wichtige Enzyme, die etwa 2 % der Gene im menschlichen Organismus, pathogenen Mikroorganismen und auch anderen Lebensformen ausmachen. Ihre besondere Bedeutung liegt darin, dass sie viele physiologische Prozesse dadurch beeinflussen, in dem sie bei der Aktivierung, Synthese oder Abbau anderer Proteine eine wichtige Rolle spielen. Daraus ergibt sich zwangsläufig eine entscheidende regulatorische Funktion angefangen bei Empfängnis, Geburt, Wachstum, Reifung, Alterung, Erkrankungen bis hin zum Tod.

Die Balance der verschiedenen Prozesse ist von zentraler Bedeutung für das Leben und Überleben der Organismen. Kommt es durch endogene oder exogene Faktoren wie genetische Prädisposition oder Umweltfaktoren zu einer Disbalance protease-katalysierter Prozesse, können massive Störungen im normalen Entwicklungsprozess, akute bis ernsthaft chronische Gesundheitsstörungen bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen auftreten.

Ebenso sind Proteasen essenziell und verantwortlich in Replikations- und Transmissionsprozessen viraler, bakterieller und sonstiger parasitärer Organismen, die etwa für Infektionskrankheiten verantwortlich sind und genauso natürlich für alle weiteren physiologischen und pathophysiologischen Prozesse im Pflanzen- und Tierreich.

Bedingt durch diese allgemeine große Bedeutung für unsere Gesundheit wurde bereits eine Vielzahl von Protease-Inhibitoren entwickelt, die sich auf dem Markt oder in allen Stadien der Entwicklung befinden: Nicht nur als Arzneistoffe, sondern auch als Diagnostika, Vakzine oder Nahrungsergänzungsstoffe.

Man unterscheidet 5 Klassen proteolytischer Enzyme, eingeteilt nach den für die enzymatische Hydrolyse relevanten katalytisch aktiven Resten: Aspartyl-, Serin-, Cystein-, Metallo- and Threonin-Proteasen. Inhibitoren aller dieser Klassen sind Gegenstand umfangreicher Arbeiten in einem weiten Feld zur Bekämpfung verschiedenartiger Erkrankungen. Etliche sehr effektive Protease-Inhibitoren befinden sich auf dem Markt, beispielsweise ACE-Inhibitoren, HIV-1-Protease-Inhibitoren, sowie Thrombin- und Elastase-Inhibitoren, gefolgt von einer großen Anzahl sich in klinischen Phasen befindenden Inhibitoren. Eine Zusammenfassung findet man etwa in Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 1, No. 1, S. 71-104.

Cystein- (Thiol-) Proteasen werden in drei Hauptklassen eingeteilt: Papain-ähnliche, ICE-ähnliche (Caspasen) und Picornavirale Proteasen. Vom Mechanismus her erfolgt die Hydrolyse der Amid-Bindung in ähnlicher Weise wie bei der Klasse der Serin-Proteasen, über einen Angriff des Thiolat-Anions am Carbonyl-Kohlenstoff und Bildung eines tetrahedralen Übergangszustandes. Prominenteste Vertreter der Papain-Superfamilie als größter und bedeutendster Gruppe der Thiol-Proteasen sind die Cathepsine, die eine natürliche breite Verteilung in verschiedenen Geweben besitzen und denen eine wichtige Funktion sowohl in normalen physiologischen wie auch pathologischen Prozessen zukommt. Besonders hervorzuheben sind intrazelluläre Protein-Abbau- und -Remodelling-Prozesse. Entsprechend werden Cystein-Cathepsinen in folgenden generellen Formenkreisen Bedeutung zugeschrieben: muskuloskeletären Erkrankungen, besonders Knochen-Abbau-Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, besonders Arthritiden, Atherosklerotischen Erkrankungen, Emphysemen, Dystrophien, Krebserkrankungen, Krankheiten des Zahn-Halteapparates, infektiösen Erkrankungen (viralen, parasitären und bakteriellen Infektionen), neurodegenerative Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Ischämien, Leukodystrophien, Glomerulonephritis. Der Natur der Proteasen entsprechend werden die pathogenen Eigenschaften insbesondere durch drei übergeordnete Mechanismen ausgeübt: dem Abbau von (Binde-) Gewebe, wodurch vielfältige Symptomatiken und auch weitere Prozesse in Gang gesetzt werden, der Generierung von pathogenen oder bioaktiven Proteinen und Peptiden, die ihrerseits direkt oder in Signalkaskaden ihre Wirkung ausüben, sowie der Antigen-

Prozessierung , beispielsweise der Präsentation von antigenen Peptiden an der Zell-Oberfläche, wodurch dann schließlich eine Immun-Antwort initiiert wird.

Bekannte Vertreter der Cystein-Cathepsine sind besonders Cathepsin B, H, K, L, F, V, W, X, O, C und S (A. J. Barrett; N. D. Rawlings; J. F. Woessner; Hrsg.; Handbook of Proteolytic Enzymes, 2nd. ed., 2004; Publisher: Elsevier, London).

Cathepsin F wurde in Makrophagen erstmals gefunden und ist in der Antigen-Prozession involviert. Bedingt durch das Auftreten in stimulierten Lungen-Makrophagen wurde eine wichtige Funktion in entzündlichen Atemwegserkrankungen postuliert.

Cathepsin L ist in normale lysosomale Proteolyse involviert, aber auch in verschiedene Krankheits-Geschehen wie Melanom-Metastatisierung.

Cathepsin S spielt eine Schlüsselrolle in vielen Prozessen, die im Rahmen der Antigen-Präsentation von Bedeutung sind und findet sich somit verstärkt in Antigen-präsentierenden Zellen. In dieser Hinsicht sind Inhibitoren von Cathepsin S möglicherweise aktive Agenzien in der Prävention, Inhibierung oder Behandlung von Immun- und Autoimmunerkrankungen. Weiterhin wird Cathepsin S auch von etlichen Antigen-präsentierenden Zellen sezerniert und spielt damit eine Rolle in extrazellulären Matrix-Interaktionen, die ebenfalls in vielen pathologischen Prozessen eine entscheidende Bedeutung besitzen. Hervorgehoben werden verschiedene (auto)-immun- und entzündlichen Erkrankungen; besonders die Alzheimer´sche Krankheit, Chorea-Huntington-Krankheit, juvenile Diabetes, Multiple Sklerose, Pemphigus vulgaris, Graves´ Krankheit, Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematosus, IBD, Rheumatoide Arthritis und Hashimotos Thyroiditis, MS, ALS, allergische Erkrankungen wie Asthma, allogene Immunantworten, wie Abstoßungsreaktionen bei Organ-Transplantationen oder Gewebsverpflanzungen. Weiterhin wird Cathepsin S in Zusammenhang gebracht mit COPD (wie Emphysem), Bronchiolitis, exzessiver Atemwegs-Elastolyse bei Asthma und Bronchitis, Pneumonitis, aber auch mit cardiovaskulären Erkrankungen wie Plaque-Rupturen und Atheromen sowie Endometriose und chronischem neuropathischem Schmerz.

Cathepsin S wird weiterhin mit fibrillären Erkrankungen in Verbindung gebracht und somit können Inhibitoren möglicherweise zur Behandlung systemischer Amyloidosis verwendet werden.

Erhöhte Spiegel von Cathepsin B und entsprechende Verteilungen finden sich in verschiedenen Tumoren - damit wird Cathepsin B eine Rolle bei der Tumor-Invasion und Metastatisierung zugeschrieben. Verstärkte Cathepsin-B-Aktivität wird ebenfalls in Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, akuter Pankreatitis, entzündlichen Atemwegserkrankungen, Pneumocystisis Carinii und Knochen- oder Gelenkserkrankungen gefunden. Eine signifikante Erhöhung von synovialen Cathepsin B-Spiegeln konnte in Osteoarthritis-Modellen nachgewiesen werden. Einen Überblick über die Cytokin-unabhängige Überexprimierung und die Relevanz für Osteoarthritis findet sich bei A. Baici et al., Seminars in Arthritis and Rheumatism, 34, 6, Suppl. 2, 24-28 (2005).

Cathepsin K-Expression ist besonders ausgeprägt (aber nicht ausschließlich) in Osteoclasten (z.B. D. Brömme et al., J. Biol. Chem. 271, 2126-32 (1996)) und repräsentiert dort etwa 98 % der Gesamt-Cystein-Protease Aktivität, lokalisiert hauptsächlich intrazellulär innerhalb der Lysosomen. Eine autosomal rezessive Störung der Cathepsin K-Expression (Fehlen durch Mutation), Pycnodysostosis, ist durch einen osteopetrotischen Phänotyp gekennzeichnet, mit reduzierter Knochenresorption, Verknöcherungsstörungen und massiven Wachstumsstörungen. Ebenso konnte mit Cathepsin K antisense-Nukleotiden sowie Knockout-Mäusen gezeigt werden, dass Cathepsin K verantwortlich für den Osteoclasten-vermittelten Knochen-Abbau ist. Deshalb geht man davon aus, dass eine Inhibierung von Cathepsin K zu reduzierter Knochenresorption führt und somit eine Therapiemöglichkeit für alle Krankheiten darstellen sollte, die durch einen erhöhten Knochenabbau gekennzeichnet sind, besonders also für die Behandlung von Osteoporose Bedeutung besitzen sollte. Bedingt durch eine signifikant erhöhte Aktivität im leicht sauren Bereich zwischen pH 4 und 8 erfolgt enzymatischer Abbau des Collagen-Netzwerkes im Knochen einhergehend mit acidolytischer Zersetzung der mineralischen Matrix. Hier ist besonders humanes Collagen Typ I als Hauptbestandteil der Proteine im Knochen betroffen; dieses ist nachgewiesenermaßen ein sehr gutes

Substrat für Cathepsin K. Deshalb werden auch andere Erkrankungen, die mit erhöhter katabolischer Aktivität auf Collagen-Ebene einhergehen, mit Cathepsinen und besonders mit Cathepsin K in Verbindung gebracht. An vorderster Stelle ist hier Osteoarthritis zu nennen, gekennzeichnet durch eine Disbalance von Knorpel-Matrixaufbau und Abbau, verursacht durch katabolisch aktive Enzyme wie beispielsweise Metalloproteinasen, aber auch andere. Deshalb ist es nahe liegend und inzwischen auch nachgewiesen, dass eine Hemmung von Cathepsin K hier ebenfalls günstige Effekte auf das Krankeitsgeschehen haben dürfte (synoviale Fibroblasten-vermittelter Collagen-Abbau durch Cathepsin K ist beschrieben in W.-S. Hou et al, Am. J. Pathol. 159, 2167-2177 (2001)). Die Bedeutung der Cathepsine K und S in muskuloskeletären Erkrankungen wie Osteoporose und Osteoarthritis ist im Detail beschrieben von D. Brömme et al., Advanced Drug Delivery Reviews 57, 973-993 (2005).

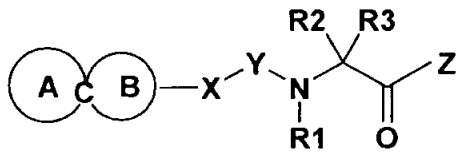
Bedingt durch die oben beschriebenen detaillierten Kenntnisse über Cystein-Cathepsine in verschiedenen Krankheitsgeschehen gelten diese als sehr viel versprechende Angriffspunkte in der Arzneimittelentwicklung, so dass eine intensive Suche nach spezifischen, gruppen-spezifischen oder auch unspezifischen Inhibitoren eingesetzt hat.

Inhibitoren der Cystein-Proteasen sind seit langem bekannt, beispielsweise die Cystatine als endogene Polypeptid-Inhibitoren. Niedermolekulare Inhibitoren wurden 1981 erstmals aus Aspergillus isoliert. Es handelt sich hierbei um potente irreversible Inhibitoren mit geringer Toxizität, aber auch mangelnder Spezifität, da neben den Cathepsinen B, K, L, S und H auch Calpaine breit gehemmt werden. Seitdem wurde eine Vielzahl von Inhibitoren mit unterschiedlichen Spezifitäten oder Mechanismen gefunden - daher wurden sowohl irreversibel kovalent bindende als auch reversibel kovalent bindende oder reversibel nicht kovalent bindende Inhibitoren gefunden oder synthetisiert. Jüngere Entwicklungen wurden zusammenfassend im Detail beschrieben (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)).

Von besonderem Interesse sind reversibel kovalent bindende Inhibitoren. Aus dieser Gruppe konnte besonders die Klasse der Nitrile als sehr viel versprechend identifiziert werden. Diese werden im Detail beschrieben, beispielsweise in den Anmeldungen WO99/24460, WO2000/55125, WO2004/052921 sowie auch in WO2005/040142.

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten zu finden, die durch Cystein-Cathepsine direkt oder indirekt verursacht werden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Spiro-Verbindungen, Spiro-cyclische Nitrile, starke Inhibitoren der Cystein-Cathepsine, besonders von Cathepsin K und/oder S, sind, während andere Cystein-Proteasen wie Calpain deutlich schwächer oder überhaupt nicht gehemmt werden. Ferner weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbesserte Bioverfügbarkeit auf, was sich auch schon in vitro in entsprechenden Caco-Permeabilitätstests zeigt.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I




(I)

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, und/oder Solvate oder Hydrate der Verbindung der Formel I, und/oder Prodrugs der Verbindung der Formel I, wobei

der Rest  für eine Spiroverbindung steht,

worin die Teilringe  und  jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

a) ein gesättigtes oder teilweise gesättigtes -($C_3$-$C_{11}$)-Cycloalkyl stehen, worin Cycloalkyl unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, oder

b) einen gesättigten oder teilweise gesättigten drei- bis elfgliedrigen Heterocyclus stehen, die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können und worin der Heterocyclus unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, wobei R4 für $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S(O)-R10, $-S-CF_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-$S(O)_2$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$S(O)_2$-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R10)-$S(O)_2$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl-R23, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-O-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-NH-C(O)-O-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-N(R10)-R21, $-(C_0-C_4)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder $-(C_0-C_4)$-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl,

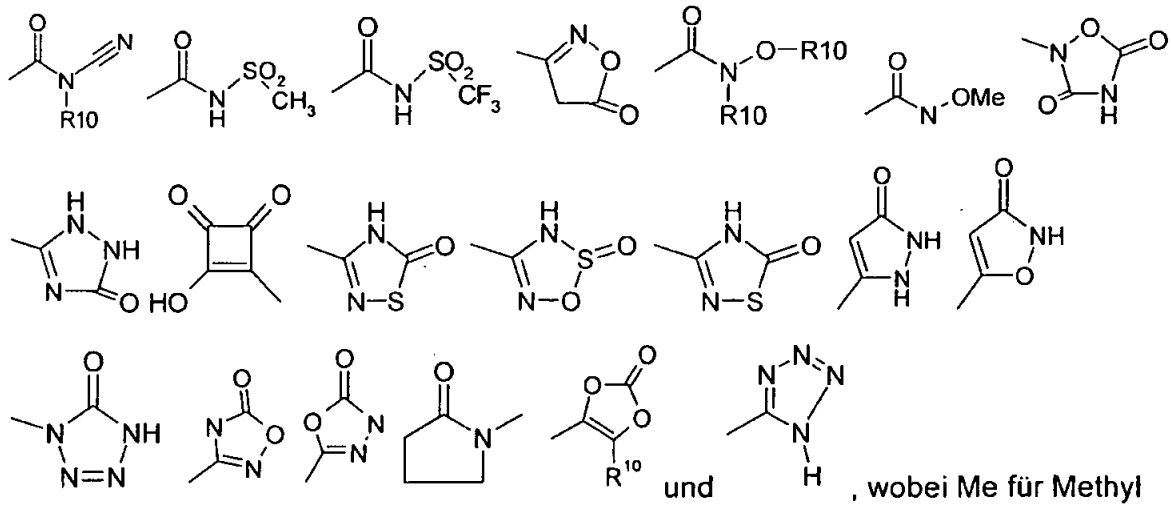
Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht, oder

zwei benachbarte R4 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus oder Phenyl, der zusammen mit dem Teilring, an den der Heterocyclus oder das Phenyl anneliert ist, ein bicyclisches System bildet,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, $-NO_2$, =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, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $-NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$, $SO_2-NH_2$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist, $-O-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist, $-S-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl oder –O-($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl steht,

R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22, -C(O)-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S-R10, -S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-SO_r$-R10, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -$S(O)_v$-N(R10)-R20, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -O-R19, -($C_1$-$C_8$)-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -NH-C(O)-NH-R21, -O-C(O)-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, $-O-CF_3$, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-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, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht oder einen Rest aus der folgenden Liste darstellt



und , wobei Me für Methyl steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_0$-$C_4$)-alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl,

-($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R19 und R11 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, oder

R19 und R11 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R12, -S-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei

gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der heterocyclischen Ring unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)-, -O-, -S- oder $-(C(R13)(R14))_n$-, wobei n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, steht,

R7 für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl steht,

R13 und R14 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

R13 und R14 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

Y für eine kovalente Bindung, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O_2)$-, -C(NR1)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -$C(=CHNO_2)$- oder -$CH(CF_3)$- steht,

R1 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R2 und R3 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_{10}$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16 oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-C(R27)(R28)(R29),

R27 für Wasserstoffatom, Halogen, -($C_1$-$C_9$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei-

oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, steht,

R28 und R29 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder Halogen,

R15 für -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))- oder -N(R17)-S($O_2$)-N(R18)- steht, wobei

R17 und R18 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R16 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht,

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist, und

Z für den Rest –N(R26)-(C(R24)(R25))$_m$-CN steht, wobei

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch

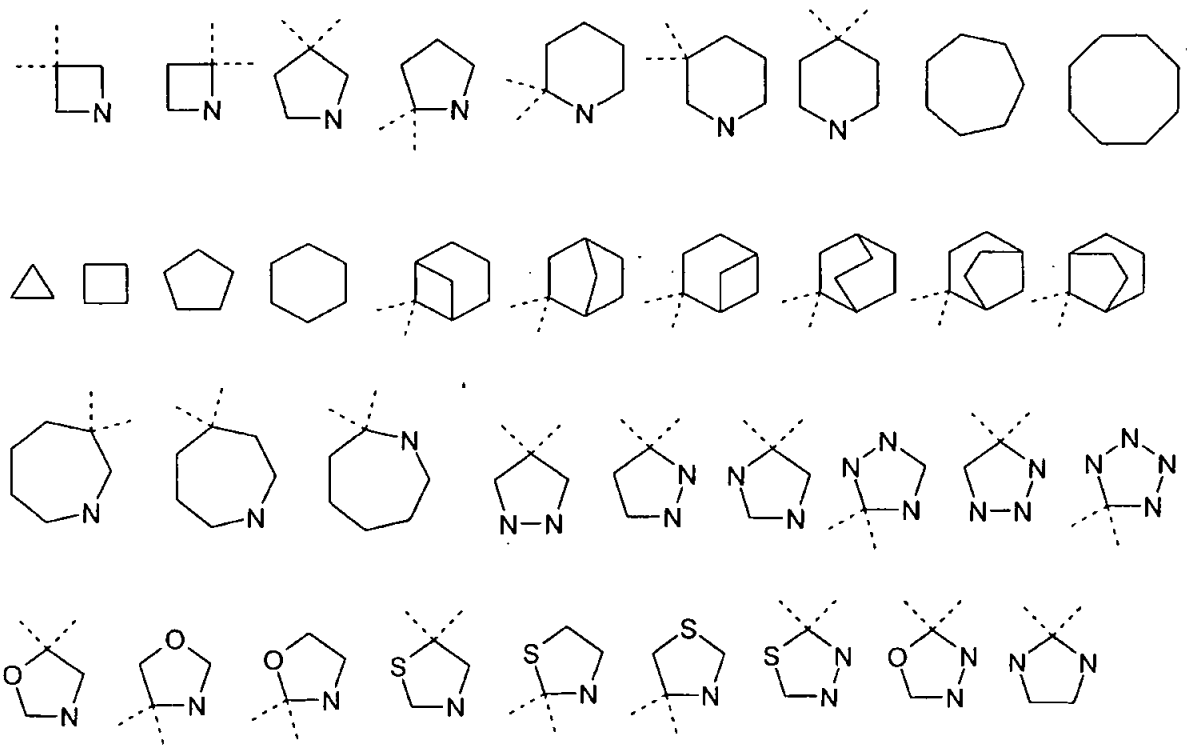
R8 substituiert ist , -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, und m die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

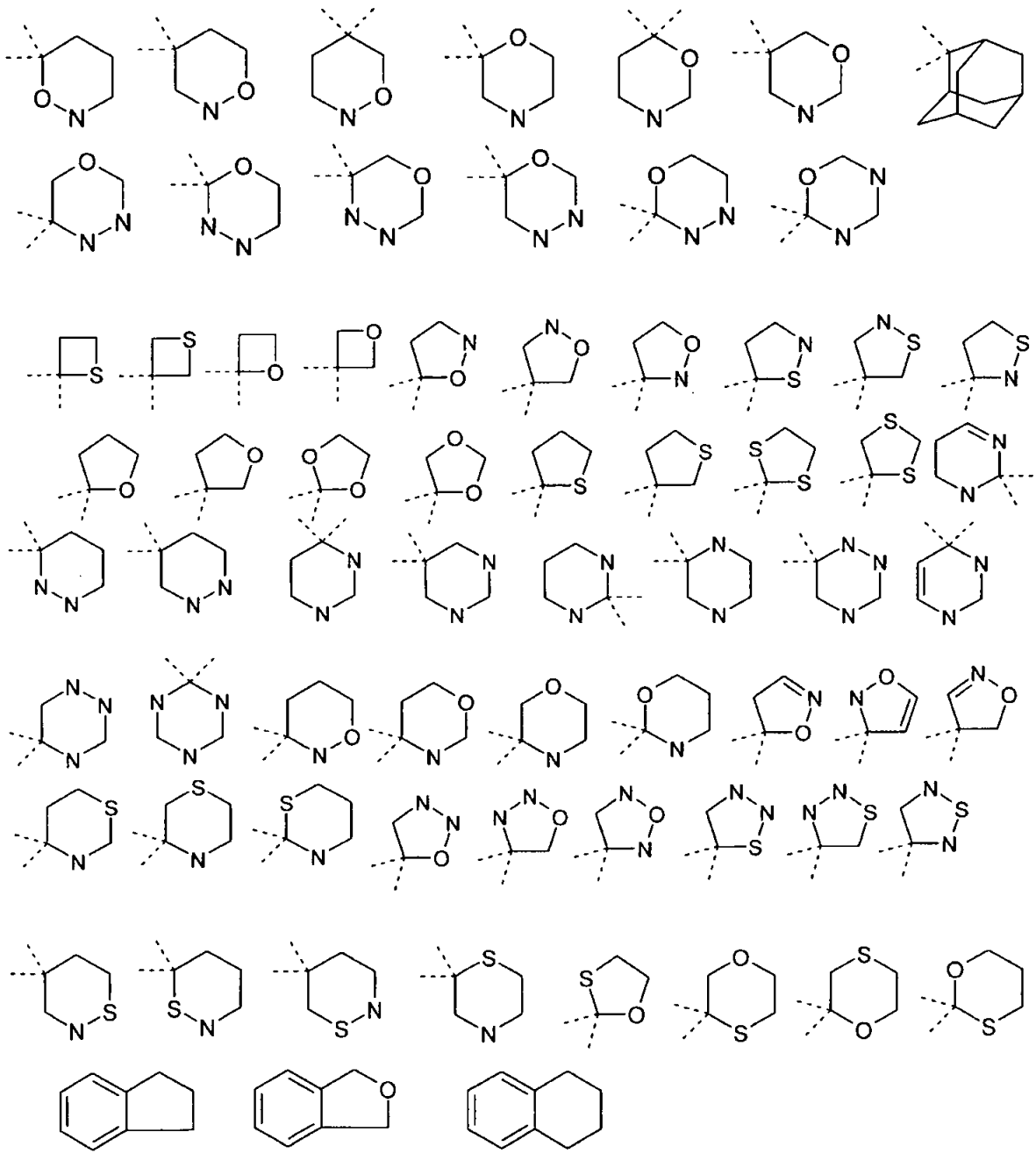
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

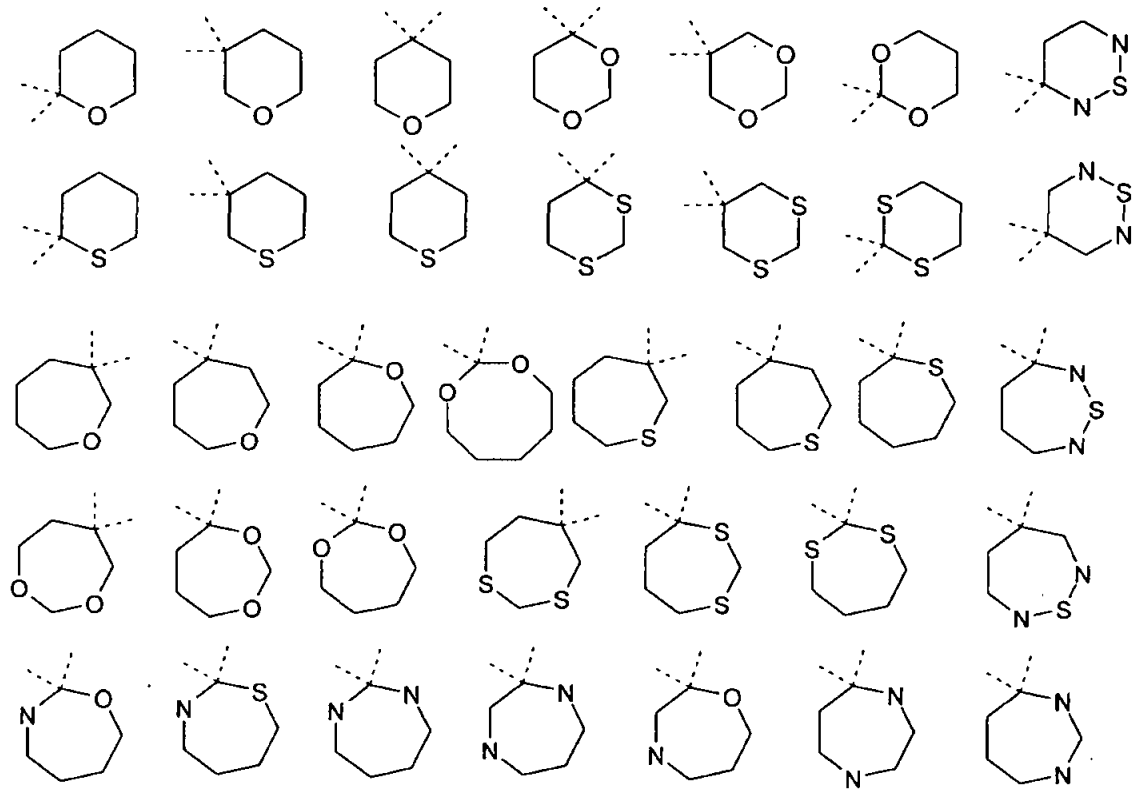
2) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei der Teilring 

aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde



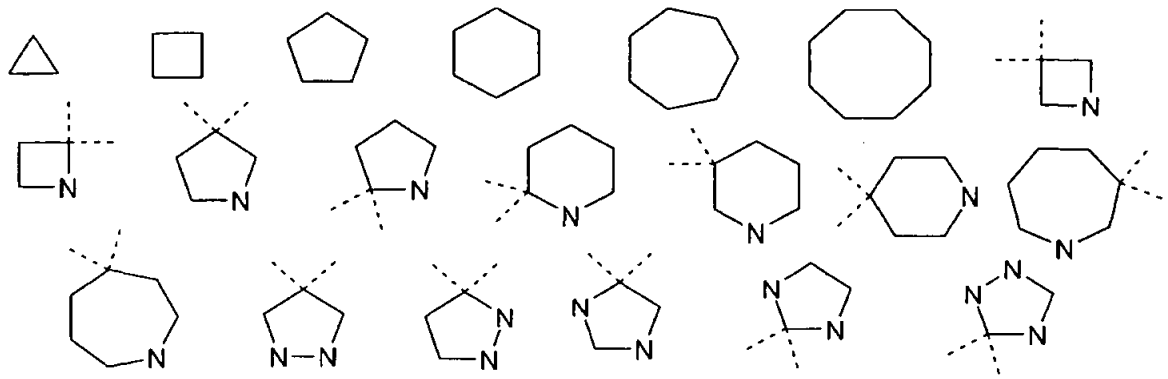


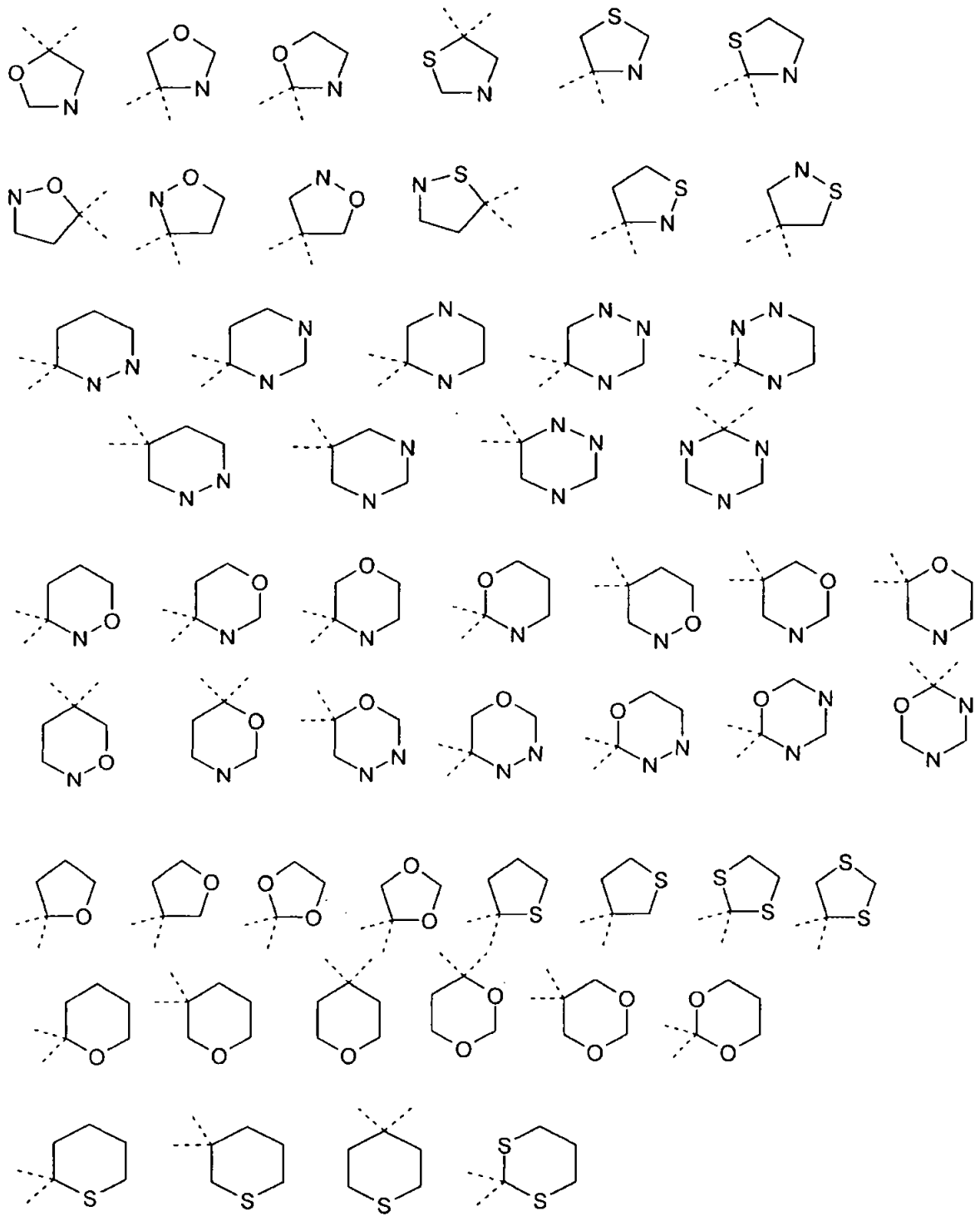
5



wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können oder weitere Ringsysteme ankondensiert sein können, und

worin der Teilring  aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde





wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können und die beiden Teilringe A und B unsubstituiert

oder unabhängig voneinander einfach bis vierfach durch R4 substituiert sind, und die Reste X, Y, R1, R2, R3, R4 und Z die oben genannte Bedeutung aufweisen.

3) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei die Teilringe  und  jeweils ausgewählt wurden aus Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocycloheptan, Dodecahydro-heptalen, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan, Bicyclo[2.2.2]octan, Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 4,5-Dihydro-isothiazol, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 5,6-Dihydro-4H-[1,2]oxazin, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, [1,3]Dioxepan, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, [1,3]Dithian, [1,3]Dithiolan, Hexahydro-pyridazin, Hexahydro-pyrimidin, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,3,4]Oxadiazinan, [1,3,5]Oxadiazinan, [1,2,3]Oxadiazolidin, [1,3,4]Oxadiazolidin, 1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, [1,3]Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxepan, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrimidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrimidin, Tetrahydro-thiophen, Tetrazin, Thiadiazin, [1,2,6]Thiadiazinan, [1,3,4]Thiadiazolidin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, [1,2]Thiazinan, [1,3]Thiazinan, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, [1,2,4]Triazinan oder [1,2,4]Triazolidin, und worin die beiden Teilringe jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind, wobei

R4 für $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S(O)-R10, $-S-CF_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-$S(O)_2$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$S(O)_2$-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R10)-$S(O_2)$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-cycloalkyl-R23, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-N(R10)-R21,

$-(C_0-C_4)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist,

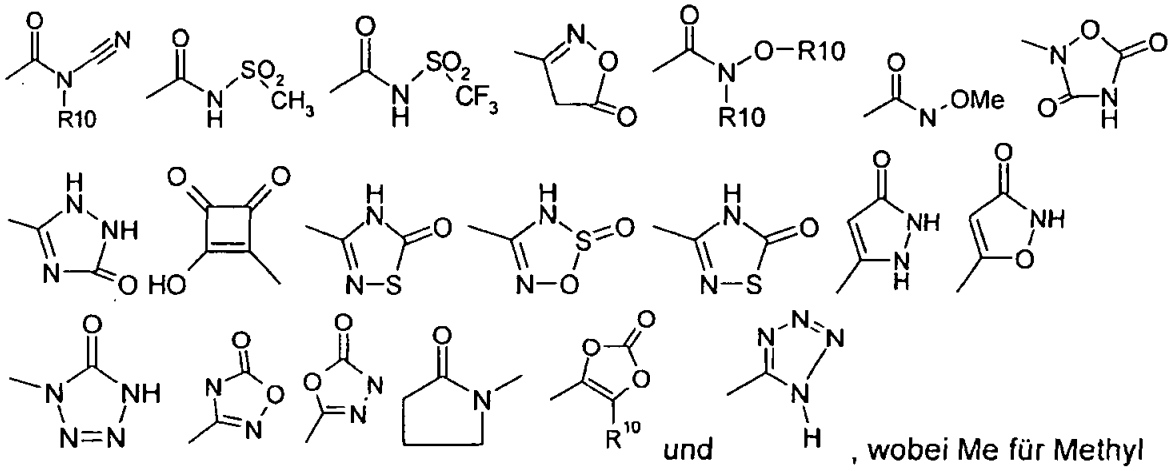
$-(C_0-C_4)$-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

$-(C_0-C_4)$-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl,

Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, $-NO_2$, =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, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl,
$-O-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-O-(C_0-C_4)$-Alkylen–$(C_3-C_6)$-Cycloalkyl, $(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, wobei die genannten Alkylreste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $NH_2$, -OH, $-O-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert sind, steht

R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, -Si-$(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, $-SO_r-R10$, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_1-C_8)$-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, $-O-CF_3$, Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht oder einen Rest aus der folgenden Liste darstellt



und , wobei Me für Methyl steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R19 und R11 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, oder

R19 und R11 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für

Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)- oder -O- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom, ($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl oder –($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für kovalente Bindung, -C(O)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -C(=CHN$O_2$)- oder -S($O_2$)- steht,

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 und R3 sind gleich oder verschieden und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(R27)(R28)(R29) stehen,

R27 für Wasserstoffatom, Halogen, -($C_1$-$C_9$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16 steht,

R28 und R29 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder Fluor,

R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein -($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl,

R15 für -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)- oder -N(R17)-S($O_2$)-N(R18)- steht, wobei

R17 und R18 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R16 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist, und

Z für den Rest –N(R26)-C(R24)(R25)-CN steht, wobei

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

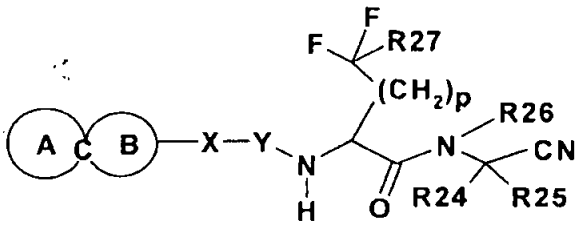
R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8

substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

4) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia,



(Ia)

, wobei

die Teilringe  und  jeweils aus den oben genannten Gruppen ausgewählt werden, und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind,

R4 für -$NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, -$CF_3$, -$SF_5$, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -O-$CF_3$, -S-$CF_3$, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-O-C(O)-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R10)-S($O_2$)-R10, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl-R23, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

-($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinolinyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Indolinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienopyridinyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, -$NO_2$, =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, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl,
–O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -O-($C_0$-$C_4$)-Alkylen–($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, ($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei die genannten Alkylreste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $NH_2$, -OH, -O-$CH_3$, -$SO_2$-$CH_3$ oder –$SO_2$-$CF_3$ substituiert sind, steht,

R9 für Halogen, -$NO_2$, -CN, =O, -OH, -$CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -Si-($CH_3$)$_3$, -N(R10)-S(O)$_u$-R10, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, -SO$_r$-R10, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S(O)$_v$-N(R10)-R20, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_1$-$C_8$)-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, -O-$CF_3$ oder Het, wobei Het wie oben definiert ist und

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R11 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl stehen,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der

neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)- oder -O- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl oder -($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für -C(O)-, -C(S)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, ($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, Halogen, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist,

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

5) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei die Teilringe  und  jeweils ausgewählt wurden aus Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocycloheptен, Dodecahydro-heptalen, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan, Bicyclo[2.2.2]octan, Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 4,5-Dihydro-isothiazol, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 5,6-Dihydro-4H-[1,2]oxazin, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, [1,3]Dioxepan, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, [1,3]Dithian, [1,3]Dithiolan, Hexahydro-pyridazin, Hexahydro-pyrimidin, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,3,4]Oxadiazinan, [1,3,5]Oxadiazinan, [1,2,3]Oxadiazolidin, [1,3,4]Oxadiazolidin, 1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, [1,3]Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxepan, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrimidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrimidin, Tetrahydro-thiophen, Tetrazin, Thiadiazin, [1,2,6]Thiadiazinan, [1,3,4]Thiadiazolidin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, [1,2]Thiazinan, [1,3]Thiazinan, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, [1,2,4]Triazinan oder [1,2,4]Triazolidin, und worin die beiden

Teilringe jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind,
und die Reste X, Y, R27, p, R26, R24, R25 und R4 wie unter 4) definiert sind.

6) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei

die Teilringe  und  unabhängig voneinander jeweils ausgewählt werden aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 1,3-Dioxan, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,
und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei- oder dreifach durch R4 substituiert sind,

R4 für =O, =S, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-NH-C(O)-R21, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl-R23, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, steht,

R8 für Fluor, Chlor, Brom, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

R9 für Halogen, -$NO_2$, -CN, =O, -OH, -$CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -N(R10)-S(O)$_u$-R10, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, -SO$_r$-R10, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S(O)$_v$-N(R10)-R20, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_1$-$C_8$)-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10 oder -O-$CF_3$, steht,

R10 und R20 gleich oder verschieden sich und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl stehen,

R11 und R19 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -O-R12, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung oder -N(R7)- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom oder –($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für -C(O)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R26 für Wasserstoffatom steht,

R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, ($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Pyridyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Cycloalkylring ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, ausgewählt aus der

Gruppe Aziridin, Azetidin, Diazetidin, Diaziridin, Hexohydropyridazin, Hexohydropyrimidin, Imidazolidin, Morpholin, Oxadiazinan, Oxadiazolidin, Oxathianan, Oxathiolan, Oxazetidin, Oxazolidin, Oxetan, Oxirane, Piperazin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrothiopyran, Tetrazinan, Thiadiazolidin, Thiazetidin, Thiaziridin, Thiazolidine, Thietan, Thiiran, Thiomorpholin, Triazetidin, Triazinan oder Triazolidin, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

7) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei

der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 1,3-Dioxan, 1,3-Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,

der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Morpholin, Oxazolidin, Piperidin und Pyrrolidin, und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, oder dreifach durch R4 substituiert sind, wobei

R4 für $-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl, =O, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_6)$-Cycloalkyl oder $-(C_0-C_4)$-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch F, Cl, Br oder $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl substituiert ist, steht,

X für eine kovalente Bindung oder -NH- steht,

Y für -C(O)- oder $-S(O_2)-$ steht,

p für die ganze Zahl 1 steht,

R27 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$-Alkyl, 4-F-Benzyl oder Benzyl steht,

R26 für Wasserstoffatom steht,

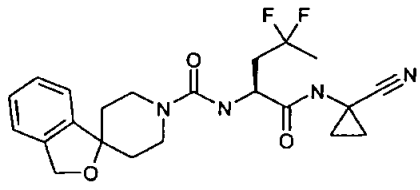
R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl,

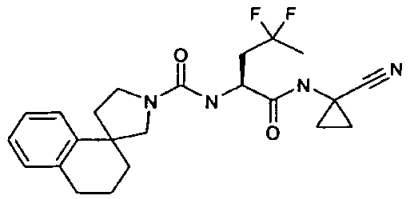
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl oder Cyclobutyl-Rest, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperidin-Ring, der unsubstituiert oder durch -($C_1$-$C_4$)-Alkyl substitutiert ist.

8) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formeln I oder Ia aus der Reihe
3-Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
2-Azaspiro[5.5]undecan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,
8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorohexyl]-amid,
3-Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorhexyl]-amid,
2-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
1,5-Dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
1-Oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
2-Methyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
3,3-Dimethyl-1-oxa-5,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid,

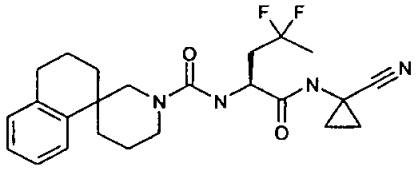
2,4-Dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
2-Azaspiro[4.4]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
2-Benzyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
2-(4-Fluorphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methyl-butyl]-amid,
3-Phenyl-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl]-amid,
8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl-methyl]-amid,
9-Butyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano -cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
9-Cyclopropyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid,
Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-amid,
8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid,
Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,
2,2-Dimethyl-1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,
2-Aza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,





1-Oxa-4-aza-spiro[4.5]decan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

(S)-2-[3-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ureido]-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid,



7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonane-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

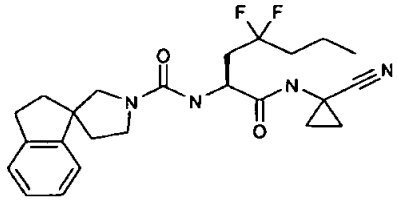
2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

(S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid,

4-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

9-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,



2-(4-Methoxy-phenyl)-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

2-(4-Methoxy-phenyl)-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

2-Cyclopropyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

7-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid,

2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid,

2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid,

7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid,

6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,

6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,

6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid,
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-pentyl]-amid und
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid.

Unter den Begriffen „($C_1$-$C_3$)-Alkyl", „($C_1$-$C_4$)-Alkyl" oder „($C_1$-$C_{10}$)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 3, 1 bis 4 oder 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutyl, Neohexyl, Heptyl, Octanyl, Nonanyl oder Decanyl.

Unter den Begriffen „-($C_0$-$C_3$)-Alkylen", „-($C_0$-$C_4$)-Alkylen" oder „-($C_0$-$C_5$)-Alkylen" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 3, 1 bis 4 oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen, tertiär-Butylen, iso-Pentylen oder Neopentylen. „-$C_0$-Alkylen" ist eine kovalente Bindung.

Unter den Begriffen „($C_1$-$C_8$)-Alkoxy" werden Reste wie -O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl verstanden, wobei -($C_1$-$C_8$)-Alkyl mit einem Kohlenstoffatom an ein Sauerstoffatom gebunden ist.
Unter dem Rest „-C(O)-" wird ein Keto- oder Aldehydrest verstanden.
Unter dem Rest „Carbamimidoyl" wird ein -C($NH_2$)=NH Rest verstanden.
Unter dem Begriff „-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl" werden Reste verstanden, die sich von 3- bis 8-gliedrige Monocyclen wie den Monocyclen Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten.
Unter dem Begriff „Aryl" werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl.

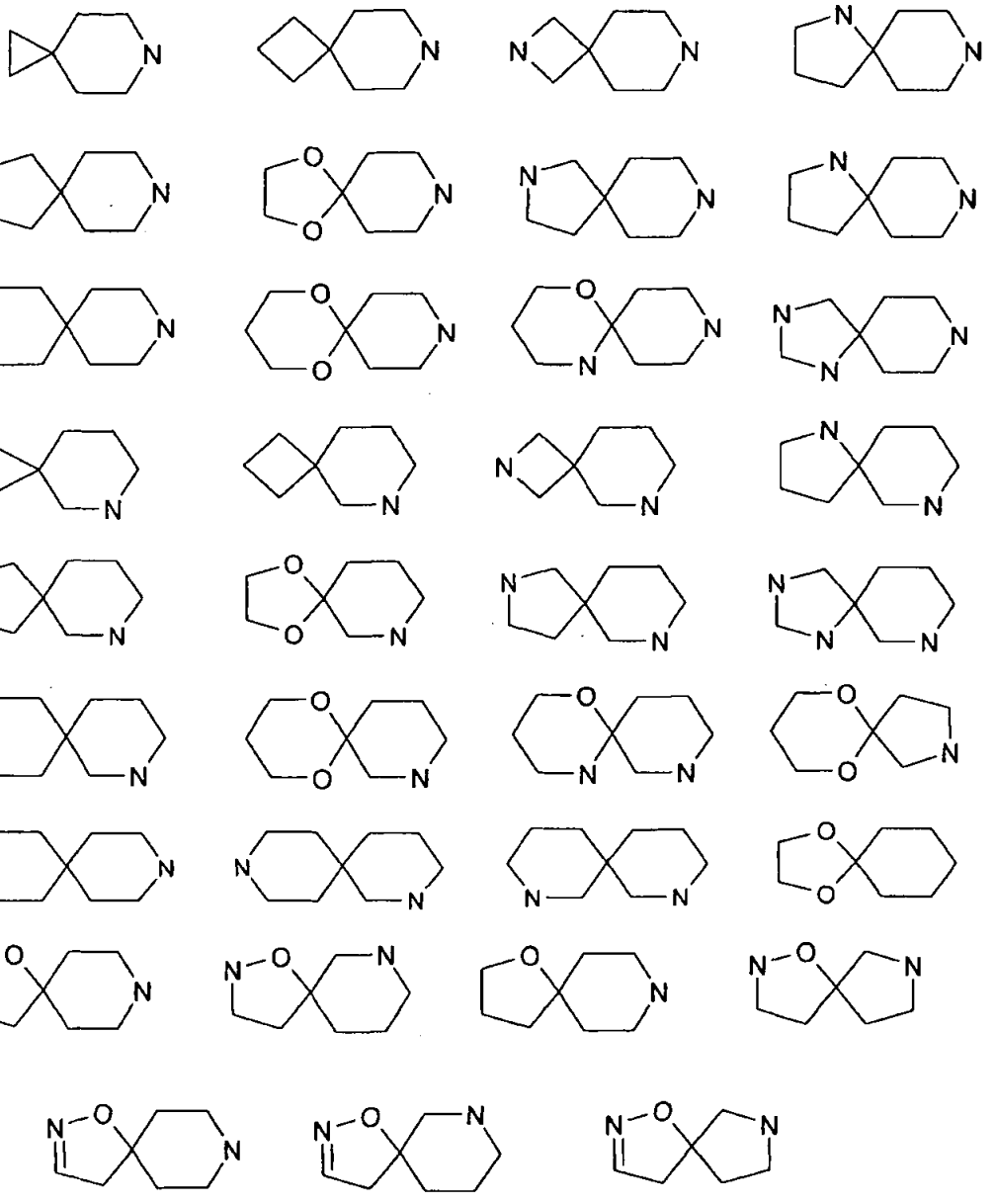
Unter dem Begriff „ein gesättigtes oder teilweise gesättigtes -($C_3$-$C_{11}$)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist " werden Reste verstanden wie beispielsweise Verbindungen, die sich von 3- bis 11-gliedrigen Mono-, Bicyclen, überbrückten Cyclen oder Spirocyclen herleiten : z.B von den Monocyclen wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan, z.B. von den Bicyclen wie Bicycloheptan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocycloheptен oder Dodecahydro-heptalen, z.B. von den überbrückten Cyclen wie Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan oder Bicyclo[2.2.2]octan, oder z.B. von den Spirocyclen wie Spiro[2.5]octan und Spiro[3.4]octan.

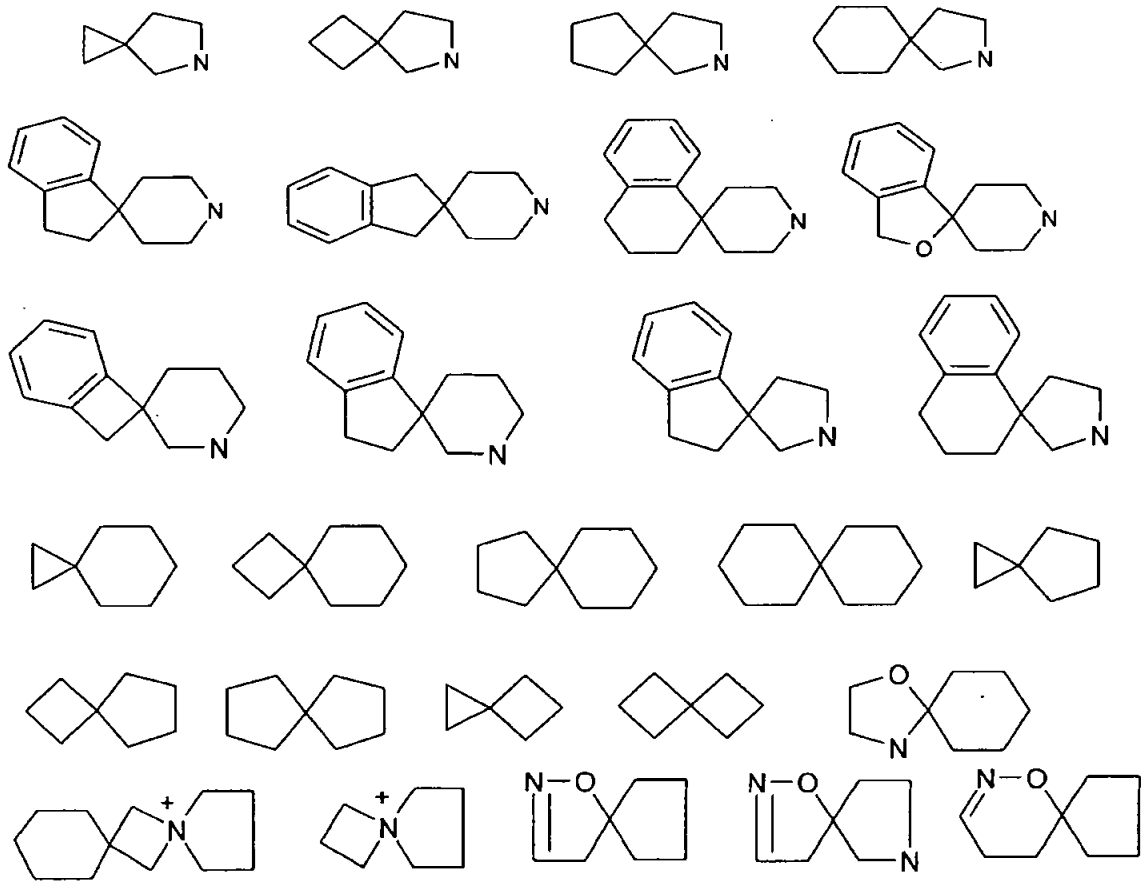
Unter dem Begriff „einen gesättigten oder teilweise gesättigten drei- bis elfgliedrigen Heterocyclus stehen, die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können und worin der Heterocyclus unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist"

werden Ringsysteme verstanden mit 3 bis 11 Ringatomen, die neben den Kohlenstoffatomen je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind Ringsysteme wie Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, 1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, Tetrazin, Thiadiazin, 1,2-

Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, Thiazolidin, Thiazolin, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin oder 1,3,5-Triazin.

Spiroverbindungen sind Verbindungen von zwei oder drei Ringen, worin jeweils ein Ringatom zwei Ringen gemeinsam angehört. Bevorzugt sind Spiroverbindungen, die aus zwei Ringen bestehen, worin jeweils ein Ringatom zwei Ringen gemeinsam angehört. Dieses Ringatom ist entweder ein Kohlenstoff-Atom oder ein Stickstoff-Atom, bevorzugt ein Kohlenstoff-Atom. Die Spiroverknüpfung der beiden Teilringe kann über alle denkbaren Positionen erfolgen. Bevorzugte Spiroverbindungen in allen möglichen stereoisomeren Formen sind:





Unter dem Begriff „Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor.

Unter dem Begriff „Het-Ring" oder „Het" werden Ringsysteme verstanden mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepanyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Homomorpholinyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-

Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.

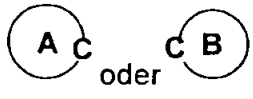
Unter dem Begriff „-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl" wird ein partiell oder vollständig fluorierter Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ oder $-CF_2-CF_2-CH_2F$.

Unter den Begriffen „R2 und R3", „R19 und R11", „R13 und R14" oder „R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring" werden Cycloalkylreste wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl verstanden.

Unter den Begriffen „R2 und R3" oder „R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest" werden Reste wie Aziridin, Azetidin, Diazetidin, Diaziridin, Hexohydropyridazin, Hexohydropyrimidin, Imidazolidin, Morpholin, Oxadiazinan, Oxadiazolidin, Oxathianan, Oxathiolan, Oxazetidin, Oxazolidin, Oxetan, Oxirane, Piperazin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrothiopyran, Tetrazinan, Thiadiazolidin, Thiazetidin, Thiaziridin, Thiazolidine, Thietan, Thiiran, Thiomorpholin, Triazetidin, Triazinan oder Triazolidin verstanden.

Unter dem Begriff „R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen Heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann" werden Reste wie Azepan, Azepin, Azetidin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,4]Oxazepane, Oxazol, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Tetrazin, Tetrazol, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol verstanden.

Unter dem Begriff „zwei benachbarte R4 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus oder Phenyl, der zusammen mit dem Teilring , an den der Heterocyclus oder das Phenyl anneliert ist, ein bicyclisches System bildet", werden Verbindungen verstanden, die aus zwei miteinander verbundenen Ringsystemen bestehen, worin ein Ring den Teilring



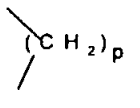

oder




darstellt und der andere Ring einen teilweise gesättigten oder aromatisches Ringsystem bildet, das je nach Ringgröße ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält. Beispiele für diese Ringsysteme sind Reste wie Benzimidazol, Benzisothiazol, Benzisoxazol, Benzo[1,3]dioxol, Benzofuranyl, Benzothiazol, Benzisoxazol,

Benzothiofuran, Benzothiophen, Benzo[1,3]oxathiol, Benzoxazol, Benzthiazol, Benztriazolyl, Chinazolin, Chinazolon, Chinolin, 4H-Chinolizin, Chinoxalin, Chroman, Chromen, Cinnolin, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, Indazol, Indol, Indolin, Isobenzofuran, Isochinolin, Isochroman, Isoindazol, Isoindol, Isoindolin, 7-Oxa-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien, Phthalazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptен, 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazozin, Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder Tetrahydroisochinolin.

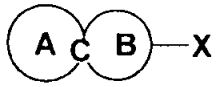
Unter dem Begriff „=O" wird ein Oxo-Rest wie in Carbonyl- (-C(O)-) oder Sulfonyl- oder Sulfoxid ($S(O)_2$ oder S(O)) verstanden.

Unter der Teilstruktur  in der Verbindung der Formel Ia wird für den Fall p ist 1 eine Methylen-Rest und für den Fall p ist 2 ein Ethylen-Rest verstanden.

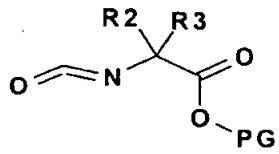
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

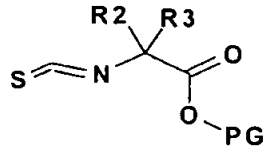
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln I und Ia und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formeln I und Ia und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formeln I und Ia und/oder eines Solvats oder Hydrats der Verbindung der Formeln I und Ia, und/oder eines N-Oxids der Verbindungen der Formel 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

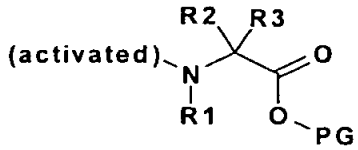
a) eine Verbindung der Formel II,

 (II)

wobei A und B wie in der Verbindung der Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb oder IIIc,

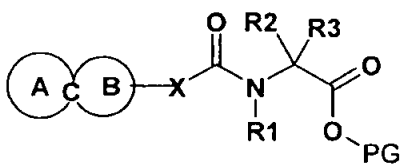

(IIIa)

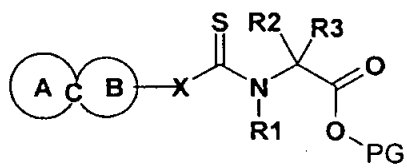

(IIIb)


(IIIc)

wobei X, R1, R2 und R3 die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel I haben, PG eine Ester-Schutzgruppe bedeutet, und „activated" bedeutet, dass das Amin in einer aktivierten Form vorliegt, beispielsweise als Chlorcarbonyl-

5 Verbindung, zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb umsetzt

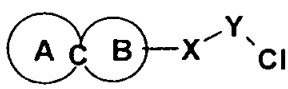

(IVa)

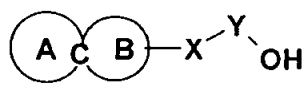

(IVb)

und die erhaltenen Verbindungen der Formel IVa oder IVb nach Umwandlung des Esters in die Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formel I umsetzt, oder

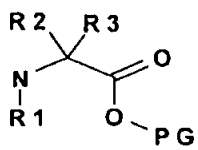
b) eine Verbindung der Formel Va oder Vb, wobei A, B, X und Y die Bedeutung

10 wie in der Verbindung der Formel I haben,


(Va)


(Vb)

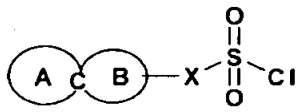
mit einer Verbindung der Formel VI, wobei R1, R2 und R3 die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel I haben und PG eine Ester-Schutzgruppe darstellt,

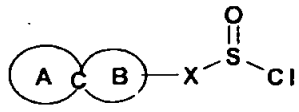

(VI)

15 zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel IVa oder IVb nach Umwandlung der Ester-Schutzgruppe in die Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formel I umsetzt, oder

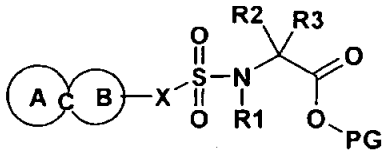
c) eine Verbindung der Formel VIIa oder VIIb, wobei A, B und X die Bedeutung

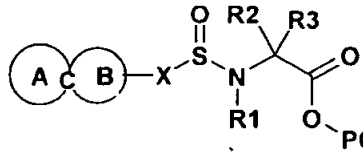
20 wie in der Verbindung der Formel I haben,


(VIIa)


(VIIb)

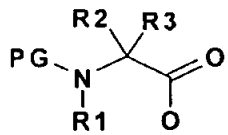
mit einer Verbindung der Formel VI,


(VIIIa)

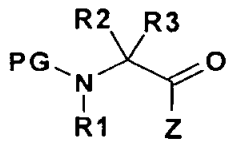

(VIIIb)

zu einer Verbindung der Formel VIIIa oder VIIIb umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel VIIIa oder VIIIb nach Umwandlung des Esters in die entsprechende Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formeln I und Ia umsetzt, oder

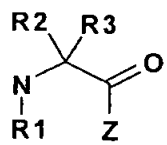
d) eine Verbindung der Formel IX


(IX)

mit einem Amin Z, wobei Z die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel I hat, zu einer Verbindung der Formel X umsetzt,


(X)

und die so erhaltene Verbindung X anschließend im Sinne einer Schutzgruppenabspaltung zu einer Verbindung der Formel XI umsetzt,


(XI)

und diese Verbindung XI anschließend mit einer Verbindung Va oder Vb, wie unter b) aufgeführt, zur erfindungsgemäßen Verbindung der Formeln I und Ia umsetzt, oder

e) eine nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formeln I und Ia, oder eine geeignete Vorstufe der Formeln I und Ia, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen,

Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt, oder

f) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formeln I und Ia entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder

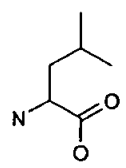
g) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formeln I und Ia, oder eine geeignete Vorstufe der Formeln I und Ia, die aufgrund ihrer chemischen Struktur dazu befähigt ist, ein N-Oxid zu bilden, in dieses zu überführen oder im Falle des Vorliegens eines N-Oxids, dieses in das freie Amin oder das Salz eines Amins umwandelt.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Produkte kann ferner auf der Basis von drei Ausgangsprodukten ausgehen, wobei auch jede Variation der Komponenten möglich ist, die zu den erfindungsgemäßen Strukturen führt. Der Einfachheit halber werden die Synthesemöglichkeiten durch diese drei Komponenten beschrieben; dies soll jedoch keine Einschränkung auf weitere Möglichkeiten zur Synthese darstellen.

Beispielsweise kann die Komponente A ein Spiro-Amin sein:

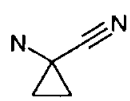



Beispielsweise kann die Komponente B ein Aminosäure-Derivat sein:




und

beispielsweise kann die Komponente C ein Amino-Nitril sein:




Ein bevorzugter Weg ist es, von diesen drei Ausgangsprodukten aus durch Wahl geeigneter bestimmter Derivate dieser Komponenten, beispielsweise geschützter oder

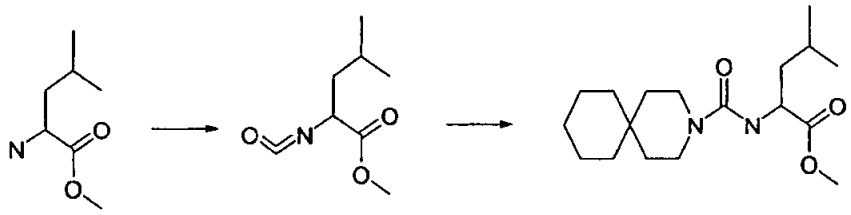
modifizierter Vorstufen oder Vorstufen mit definierter Stereochemie, die erfindungsgemäßen Verbindungen durch geeignete Verknüpfungsreaktionen eventuell nach Aktivierung mit reaktiven Reagenzien, wie bekannten Peptid-Kupplungsreagenzien oder Reagenzien, die zu aktivierten Harnstoff-Vorstufen führen, herzustellen. Methoden zur Peptidkupplung sind etwa bei Bodanszky (M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, 2nd ed, Springer, Berlin, 1993) beschrieben. Schutzgruppen, deren Einführung, Abspaltung und Stabilität sind beispielsweise bei Greene (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, Wiley, New York, 1999) beschrieben. Die Herstellung von Harnstoffen ist beispielsweise bei G. Sartori; R. Maggi, Acyclic and cyclic ureas. Science of Synthesis (2005), 18, 665-758, im Detail beschrieben.

Dabei können sowohl viele verschiedene, dem Fachmann bekannte, geeignete, wie auch von ihrer Chemie her verschiedenartige Aktivierungs- und Kupplungsreagenzien zum Einsatz kommen. Nur beispielsweise genannt werden Carbodiimide, Uronium-Salze oder auch Chlorameisensäureester zur Carbonsäure-Aktivierung sowie Phosgen, Carbonyldiimidazol oder auch Chlorameisensäureester zur Herstellung aktivierter Harnstoff-Vorstufen, sowie Chlorsulfonsäure oder Schwefeltrioxid zur Herstellung aktivierter Sulfonylharnstoff-Vorstufen.

Ebenso kann die Reihenfolge der Verknüpfung variiert werden, oder aber auch die Einzelkomponente oder der Zweierbaustein (der durch Verknüpfung zweier benachbarter Einzelkomponenten erhalten wurde), an der die Aktivierung vorgenommen wird, oder es können verschiedene Schutzgruppen eingesetzt werden, gefolgt von der Zugabe der noch fehlenden Komponente oder der noch fehlenden Komponenten. Weiterhin ist es möglich, die Schutzgruppen zu verändern, beispielsweise Schutzgruppenabspaltungen nach erfolgter Verknüpfung oder am Ende der Synthese zur Herstellung der Verbindung der Formeln I und Ia.

Ferner kann die Herstellung der Verbindung der Formeln I und Ia über den Weg 1a erfolgen:

Weg 1a

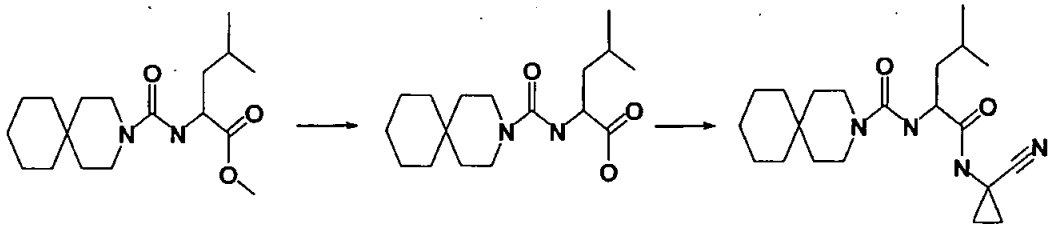


Als Komponente B - Aminosäurederivat - wird ein geeigneter Ester eingesetzt, beispielsweise ein Methylester, aber es sind auch viele andere Ester-Schutzgruppen möglich.

Dieses Derivat wird am Stickstoff zu einer Harnstoff-Vorstufe aktiviert, beispielsweise durch Umsetzung mit Triphosgen, Diphosgen oder Phosgen selbst zu einem Isocyanat, so dass durch nachfolgende Umsetzung mit dem Spiroamin A eine Harnstoffbildung erfolgt. Es sind aber auch viele weitere Arten der Aktivierung möglich, beispielsweise erhält man durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol das aktivierte Imidazolid, mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester das entsprechende Carbamat und mit diversen ähnlichen, aktivierenden Carbonat-Reagentien wie Bis-succinimidylcarbonat oder Bis-(4-nitrophenyl)-carbonat entsprechende Derivate. Die analogen schwefelhaltigen Derivate (Thioharnstoff-Analoge) lassen sich entsprechend durch die Verwendung von Thiophosgen erhalten.

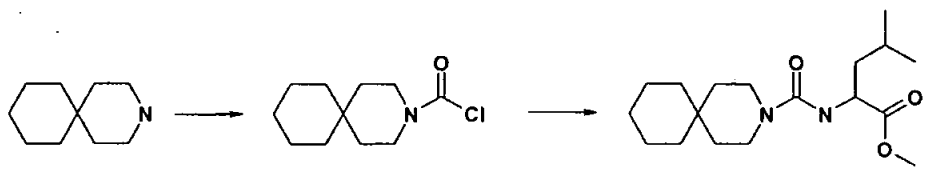
Allerdings muss man berücksichtigen, dass die Stärke der Aktivierung durch die aufgeführten Reagenzien unterschiedlich ist, das heißt, die nachfolgende Umsetzung mit dem sekundären Spiro-Amin kann unterschiedlich schnell verlaufen oder auch sehr unterschiedliche Ausbeuten oder Nebenprodukte liefern.

Weiterhin könnte es notwendig sein, durch Silylierung des Amins mit beispielsweise Trimethylsilylchlorid oder Bis-trimethylsiliylacetamid oder Bis-Trifluormethyltrimethyl-silylacetamid eine Voraktivierung zu erreichen, damit sich das eigentliche aktivierte Harnstoff-Vorprodukt leichter bilden kann. Darüber hinaus könnte es in manchen Fällen von Vorteil sein, von einer freien Aminosäure auszugehen und diese mit einem der genannten oder auch anderen geeigneten Silylierungsreagentien sowohl am Stickstoff wie auch an der Carbonsäure zu silylieren und anschließend das Isocyanat darzustellen.



Als nächstes erfolgt die Spaltung des Esters unter Bedingungen, die möglichst keine Nebenreaktionen an dem Molekül hervorrufen, im Falle des Methylesters bevorzugt unter basischen Bedingungen, beispielsweise mit NaOH oder LiOH als Base, wobei es sinnvoll ist, Basenüberschüsse oder lange Reaktionszeiten zu vermeiden. Im Falle einer Silyl-Schutzgruppe kann es aber auch schon ausreichen, durch wässrige Behandlung, eventuell unter Zusatz von wenig Mineralsäure, eine Esterspaltung zu erreichen.

Bevor die Amidbindung mit der 3. Komponente, dem Aminonitril, geknüpft werden kann, erfolgt in der Regel nach der basischen Spaltung eine Freisetzung der Carbonsäure aus dem Salz mit einer Mineralsäure.
Anschließend kann mit einer Vielzahl der dem Fachmann bekannten Methoden die Peptidkupplung erfolgen, wie oben bereits erwähnt, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsreagenzien zur Erhöhung der Kupplungseffizienz oder der Racemisierungsunterdrückung.
Weg 1b:

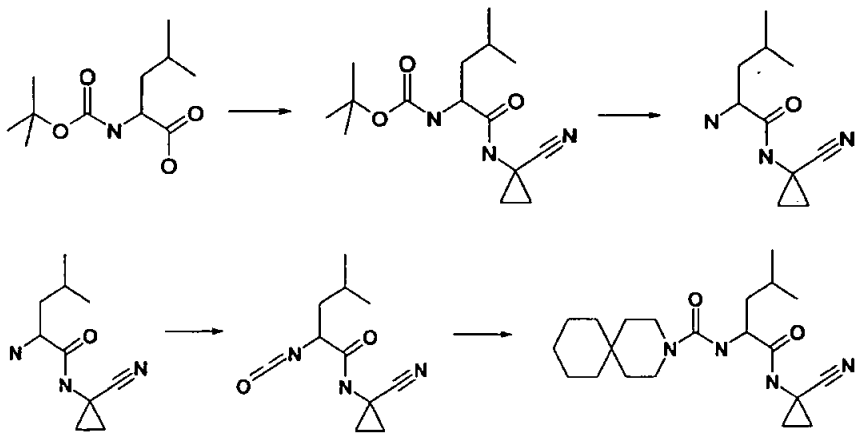


Es werden die gleichen Komponenten wie unter Weg 1a beschrieben eingesetzt. Im Unterschied zu Weg 1a erfolgt jedoch die Aktivierung zur Harnstoff-Vorstufe nicht an der Komponente B, dem Aminosäure-Derivat, sondern an der Komponente A, dem Spiro-Amin. Da es sich jedoch um ein sekundäres Amin handelt, sind Reaktivitäten und Ausbeuten oftmals verändert gegenüber Weg 1a.
Beispielsweise ist es aber möglich, das Spiroamin als Chlorcarbonyl-Derivat durch Umsetzung mit Phosgen, Triphosgen oder Diphosgen zu aktivieren, und dieses

anschließend mit dem oben erwähnten Aminosäure-Ester umzusetzen. Der oben erwähnte Aminosäure-Ester kann dabei auch in der aktivierten silylierten Form eingesetzt werden.

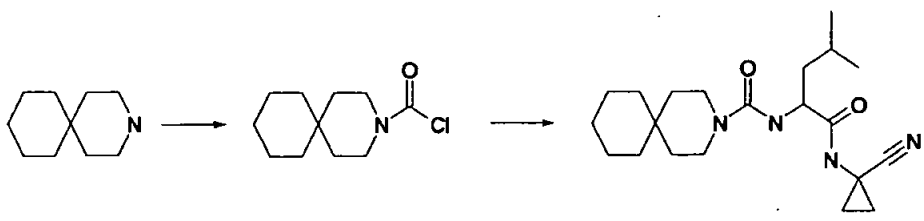
Die weitere Umsetzung, also Freisetzung der Carbonsäure und Kupplung mit der Aminkomponente C erfolgt dann wie unter 1 a beschrieben.

Weg 2a



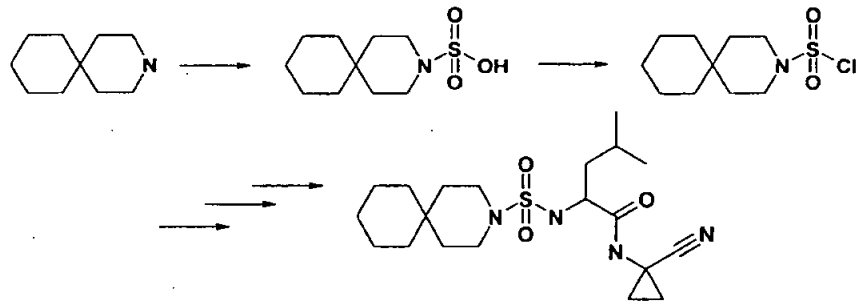
Ausgangsprodukt ist ein geeignetes N-terminal geschütztes Aminosäure-Derivat B. Dieses wird zunächst mit dem Aminonitril C gekuppelt; hierbei können wieder die bekannten Methoden der Peptidknüpfung eingesetzt werden. Anschließend wird die N-terminale Schutzgruppe abgespalten und es erfolgt Umsetzung zur aktivierten Harnstoff-Vorstufe, wie unter 1a beschrieben. Hier ist es unter Umständen besonders von Bedeutung, die Schutzgruppen einzusetzen, deren Abspaltungsbedingungen mit den Funktionalitäten am Gesamtmolekül B-C kompatibel sind. Dieses aktivierte Derivat, wie beispielsweise das Isocyanat, wird anschließend mit dem Spiroamin zur erfindungsgemäßen Verbindung I umgesetzt.

Weg 2b



Alternativ ist es auch hier möglich, analog zu dem unter 1b beschriebenen Weg zunächst das Spiro-Amin A zu aktivieren, um dann die Umsetzung mit der Komponente B-C zum Harnstoff durchzuführen.

Die Herstellung von Chlorsulfonylaminen oder erfindungsgemäßen Sulfonylharnstoffen erfolgt nach folgendem Schema:

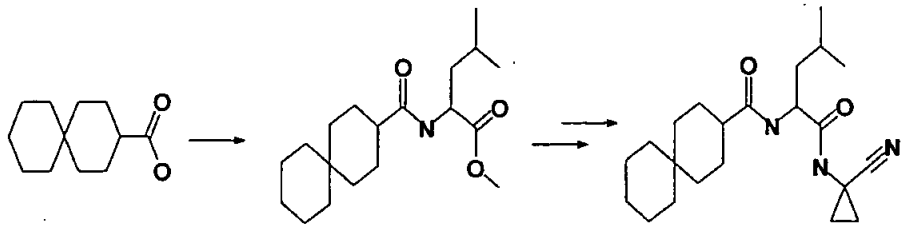


Die Synthese von Sulfonyl-Harnstoffen ist breit beschrieben. Eine häufig verwendete Methode geht von einer Aktivierung der Amine zu Sulfonylchloriden durch Umsetzung mit bevorzugt Chlorsulfonsäure und nachfolgender Chlorierung der erhaltenen Sulfonsäure mit beispielsweise Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid aus, gefolgt von der Reaktion mit der zweiten Amino-Komponente und einer geeigneten Base. Ebenso kann auch $SO_3$ in der ersten Stufe der Synthese eingesetzt werden. Weiterhin ist es auch möglich, die gewünschte Umsetzung mit Sulfurylchlorid zu erreichen.

Bevorzugt wird dabei die Aktivierung an dem sekundären Spiro-Amin-Baustein vorgenommen, gefolgt von der Umsetzung beispielsweise des Aminosäure-Amins, geschützt als Ester. Anschließend erfolgt die Spaltung des Esters und Umsetzung mit dem Aminonitril-Baustein.

Alternativ ist es auch möglich, den aktivierten Spiro-Baustein mit dem Aminosäure-amidonitril, hergestellt aus der N-terminal geschützten Aminosäure durch Kupplung mit dem Aminonitril-Baustein gefolgt von der Schutzgruppenabspaltung, umzusetzen.

Die Herstellung von bis-Amiden ausgehend von Aminosäure-Bausteinen erfolgt nach folgendem Schema:



Liegt der Spiro-Baustein nicht als sekundäres Amin, sondern als Carbonsäure vor, erfolgt Anknüpfung an die Aminosäure über eine Amidbindung. Diese kann nun in der Synthese entweder zuerst erfolgen, in diesem Fall wird ein Aminosäureester eingesetzt, wie oben beschrieben in dem analogen Fall 1b gefolgt von Esterspaltung und Amidkupplung mit dem Aminonitril-Baustein, oder, wenn ein Aminosäure-amidonitril-Baustein eingesetzt wird, als zweite Kupplungsstufe in der Synthese, jeweils begleitet von entsprechenden Schutzgruppenmanipulationen, wie oben beschrieben in dem Fall 2b.

Optisch aktive Kohlenstoff-Atome in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und Ia können unabhängig voneinander in der R- oder S-Konfiguration vorliegen. Die Verbindungen der Formeln I und Ia können in Form der reiner Enantiomeren oder reiner Diastereomeren oder in der Form von Gemischen in beliebigen Anteilen der Enantiomeren und/oder Diastereomeren vorliegen, beispielsweise in Form ihrer Racemate oder enantiomeren Diastereomerenpaare. Die vorliegende Erfindung betrifft somit reine Enantiomere und Gemische der Enantiomere genauso wie reine Diasteromere und Gemische der Diasteromere. Ebenso umfasst die Erfindung Gemische von zwei oder von mehr als zwei Stereoisomeren der Formeln I und Ia und ebenfalls alle möglichen Mischungs-Verhältnisse dieser Stereoisomeren in den Gemischen. Für den Fall, dass die Verbindungen der Formeln I und Ia in Form von E- oder Z-Isomeren, oder cis- bzw. trans-Isomeren, oder als „Spiran" vorliegen, betrifft die Erfindung jeweils sowohl die reinen E- bzw. reinen Z-Isomeren, wie auch die reinen cis- oder reinen trans-Isomere, ebenso ganz analog die entsprechenden Spiro-Isomere, wie auch E/Z- bzw. cis/trans-Gemische in jedem Verhältnis. Ebenso umfasst die Erfindung alle tautomeren Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und Ia.

Die Verbindung der Formeln I und Ia wird, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formeln I und Ia zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Basen wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenyl-ethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L-und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formeln I und Ia, die eine basische Gruppe wie z. B. eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie z. B. (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D-und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie

an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenrreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literatur-bekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Hierzu können beispielsweise auch enzymatische Verfahren eingesetzt werden. Entweder können solche enzymatischen Verfahren zum Einsatz kommen, die in einem Syntheseschritt enantio- oder diastereoselektiv verlaufen, d. h. selektiv eine Verbindung liefern. Oder aber, im Sinne einer kinetischen enzymatischen Synthese oder Spaltung derart, dass beispielsweise ein bereits vorliegendes Enantiomer oder Diastereomer stark bevorzugt in der enzymatischen Reaktion umgesetzt wird, beispielsweise im Sinne einer selektiven Acylierung bzw. Veresterung oder Acylspaltung bzw. Esterspaltung. Erfolgreich eingesetzt werden beispielsweise Acylierungsreaktionen mit Lipasen oder Acylase-Spaltungen von N-Acetylverbindungen, bzw. Protease-vermittelte Veresterungen in organischen Lösemitteln oder Esterspaltungen, aber auch viele andere Möglichkeiten sind denkbar.

Werden Aminosäure-Derivate eingesetzt, sind diese häufig bereits in enantiomerenreiner Form kommerziell erhältlich. Im Fall von nicht-proteinogenen Aminosäuren können diese jedoch oft aber auch aus enantiomeren- oder diastereomerenreinen natürlichen Vorstufen hergestellt werden, beispielsweise aus proteinogenen Aminosäuren oder auch anderen natürlichen chiralen Ausgangsprodukten des „chiral pool". Oder aber, diese Vorstufen werden durch eine der genannten Trennmethoden oder durch Anwendung von verschiedenartigen enzymatischen Verfahren in optisch reiner Form erhalten und in der Synthese entsprechend eingesetzt.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formeln I und Ia können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche

Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren. Die vorliegende Erfindung beinhaltet außerdem alle Solvate der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia, wie stöchiometrische oder nicht-stöchiometrische Hydrate oder Alkohol-Addukte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formeln I und Ia, einschließlich deren stereoisomeren Formen erfolgt in an sich bekannter Weise. Die sauren Verbindungen der Formeln I und Ia bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formeln I und Ia basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Salpeter-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Ameisen-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Malon-, Benzoe-, Sorbin-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, Stearin-, oder Trifluoressigsäure in Frage. Hydrate der Verbindungen der Formeln I und Ia lassen sich beispielsweise durch (Um-)Kristallisation aus einem organisch-wässrigem Lösemittelgemisch herstellen, beispielsweise durch Verwendung solcher organischer Lösemittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethanol oder Methanol.

Umgekehrt ist es auch möglich, freie Säure- oder freie Basenformen der Verbindungen der Formeln I und Ia aus den entsprechenden Salzen herzustellen. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formeln I und Ia aus ihrer Säure-Salz-Form durch Behandlung mit geeigneten Basen (wie Ammoniak-Lösung, Natriumhydroxid-Lösung) freigesetzt werden. In manchen Spezialfällen kann auch eine Behandlung mit

Oxiranen eine Freisetzung bewirken, beispielsweise können Hydrochloride durch Behandlung mit Methyloxiran freigesetzt werden, besonders im Falle von Aminosäure-Derivaten. Verbindungen der Formeln I und Ia, die in Form ihrer Base-Salz-Form vorliegen, können durch Behandlung mit geeigneten Säuren (Zitronensäure, Salzsäure oder Schwefelsäure) in die freie Säure-Form überführt werden.

Stickstoff-Verbindungen der Formeln I und Ia können auch in Form ihrer N-Oxide vorliegen. Diese lassen sich durch verschiedene Verfahren herstellen, die dem Fachmann bekannt sind. Beispielsweise kann eine nicht-oxidierte Form einer Verbindung der Formeln I und Ia durch Behandlung mit einem geeigneten Oxidationsmittel (Trifluorperessig-säure, Permaleinsäure, Perbenzoesäure, Peressigsäure, Meta-Chlorperbenzoesäure) in geeigneten inerten organischen Solventen zu den korrespondierenden N-Oxiden oxidiert werden. Alternativ können die N-Oxide der Verbindungen der Formeln I und Ia auch dadurch hergestellt werden, dass Ausgangs- oder Zwischenprodukte in Form ihrer N-Oxide eingesetzt werden oder als solche hergestellt werden.

Verbindungen der Formeln I und Ia in ihrer nicht-oxidierten Form können auch aus den N-Oxiden der Verbindungen der Formeln I und Ia durch Behandlung mit reduzierenden Reagenzien (wie Schwefel, Schwefeldioxid, Triphenylphosphin, verschiedenen Borhydriden, Phosphortrichlorid oder –bromid und ähnlichen) in geeigneten inerten organischen Lösemitteln hergestellt werden.

Verbindungen der Formeln I und Ia die gleichzeitig eine basische und eine saure Gruppe tragen, beispielsweise eine Amino- oder Guanidino- und eine Carboxyl-Gruppe, können ebenfalls in Form ihrer Zwitterionen (Betaine) vorliegen, die ebenfalls im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten sind.
Ebenso umfasst die Erfindung alle Salze der Verbindungen der Formeln I und Ia, die wegen ihrer geringen physiologischen Tolerierbarkeit nicht direkt in pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt werden können, aber beispielsweise als Intermediate auf dem Weg zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden, oder auch als Ausgangsprodukte zur Synthese der physiologisch tolerierbaren Salze.

Die Erfindung umfasst weiterhin Derivate und Modifikationen der Verbindungen der Formeln I und Ia, wie beispielsweise Prodrugs, geschützte Formen und andere physiologisch tolerierbaren Derivate, genauso wie aktive oder sekundär aktivierbare Metabolite der Verbindungen der Formeln I und Ia. Insbesondere umfasst die Erfindung Prodrugs und geschützte Formen der Verbindungen der Formeln I und Ia, die sich unter physiologischen Bedingungen in die Verbindungen der Formeln I und Ia umwandeln lassen. Geeignete Prodrugs der Verbindungen der Formeln I und Ia sind insbesondere derart chemisch modifizierte Derivate, deren Eigenschaften in einer gewünschten Art und Weise verändert sind, beispielsweise in Bezug auf verbesserter Löslichkeit, Bioverfügbarkeit, Absorption, oder verlängerter Exposition bzw. Wirkdauer. Die möglichen Prodrugs sind dem Fachmann bekannt und in der Literatur breit beschrieben.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formeln I und Ia und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formeln I und Ia und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formeln I und Ia, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe, Sekundär-Prevention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung der Cystein-Proteasen, besonders der Cathepsine, behandelbar sind. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. Cathepsin-Inhibitoren können eingesetzt werden bei abnormal erhöhtem Knochenabbau, Allergien, der Alzheimer´schen Krankheit, Amyloidosis, ARDS, Arterieller Thrombose, Asthma, Atheromen, Atherosklerose, autoimmun-Erkrankungen, bakteriellen Infektionen, Bronchiolitis, Cerebraler Hämorrhagie, Cerebrovaskulärer Ischämie, Chorea-Huntington, chronischen Entzündungen, CIPD (chronischer entzündlicher demyelinisierende Polyradiculoneuropathie), Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, der Crohn´schen Krankheit, Diabetes (besonders der juvenilen Form), Emphysem, Encephalomyelitis,

Endometriose, entzündlichen Atemwegserkrankungen, entzündlicher Pankreatitis, Epilepsie, Erkrankungen, die durch verstärkte Angiogenese gekennzeichnet sind, exzessiver Atemwegs-Elastolyse, Gewebsverpflanzungen, Gingivitis, Glomerulonephritis, glucocorticoid induzierter Osteoporose, Graves´ Krankheit, Guillain-Barre-Syndrom, Hashimotos Thyroiditis, Hepatitis, HIV-Infektion, Huntington-Krankheit, Hypercalcämie, IBD, Immunschwäche, Interstitieller Cystitis, Knochenbruch, Knochenverlust, Krebserkrankungen, Lupus Erythematosus, Malaria, metachromer Leukodystrophie, metastatisierender Osteogenese, Metastatisierung, Multipler Sklerose, multiplem Myelom, Muskel-Dystrophie, Myasthenia gravis, Neurodegenerativen Erkrankungen, neuropathischem Schmerz (besonders chronisch; aber auch diabetische Neuropathie, postherpetische Neuralgie, trigeminale Neuralgie, schmerzhafte diabetische Polyneuropathie, Schmerz nach Schlaganfall, Postamputationsschmerz, myelopathischer oder radiculopathischer Schmerz, atypischer Gesichtsschmerz und Causalgie-ähnliche Syndrome), Organabstoßung bei Transplantationen, Osteoarthritis, Osteogenesis imperfecta, Osteoporose, Paget´s Krankheit, Pankreatitis, Parkinson-Krankheit, Pemphigus vulgaris, Periodontitis, Plaque-Ruptur, Pneumocystisis Carinii, Pneumonitis, Psoriasis, Restenose, Rheumatoider Arthritis, Skleroderma, systemischem Lupus erythematosus, Traumata (Hirn-, Rückenmarks-), Tumorzell-Invasion, viralen Infektionen, Zahnverlust sowie bevorzugt, aber nicht ausschließlich, bei folgenden Krebsarten: Brustkrebs, Darmkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs, Hirntumor, Kaposi-Sarkom, Leukämie (B- und T-Zell-), Lungenkrebs, Lymphknotenkrebs, Pankreas-Krebs, Prostata-Krebs und Sarkomen.

Da viele Verbindungen dieser Erfindung besonders Inhibitoren der Cystein-Cathepsine B, K und S sind, können bevorzugt Erkrankungen behandelt werden, bei denen die genannten Cathepsine zur Pathologie oder/und Symptomatik beitragen. Dies betrifft besonders: Schmerz, insbesondere neuropathischer Schmerz, Osteoarthritis, Osteoporose und verschiedene Krebsarten. Dies betrifft ebenso verschiedene (Auto)-Immunkrankheiten, besonders aus dem rheumatoiden Formenkreis, die oben ebenfalls bereits aufgeführt sind, und Erkrankungen, die durch eine exzessive Elastolyse gekennzeichnet sind, besonders der COPD-Formenkreis und verwandte,

oben aufgeführte Erkrankungen, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen, die durch Gefäßveränderungen gekennzeichnet sind, wie Atherosklerose.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann extravaskulär erfolgen, beispielsweise intramuskulär, subkutan, intraokular, intraartikulär, intrasynovial, peroral, oral (bukkal, perlingual, sublingual), rektal, vaginal, (trans-) dermal, pulmonal (inhalativ) oder nasal oder intravaskulär, beispielsweise intravenös, intraarteriell, oder intrakardial, jeweils als Injektion oder Infusion. Bevorzugt ist dabei die orale Applikationsform.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formeln I und Ia mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.
Weiterhin ist es auch möglich, besonders bei der Herstellung von Suspensionen, Verbindungen mit ganz bestimmten, speziell hergestellten Oberflächeneigenschaften einzusetzen. Dazu zählen beispielsweise Trocken- und Naßmahlung, Mikronisierung, Sprütrocknung, Herstellung von Nanokristallen und ähnliche Prozesse, bei denen durch Veränderung der Oberflächeneigenschaften beispielsweise Löslichkeiten oder

insbesondere Lösungskinetiken verbessert werden können, wodurch beispielsweise eine verbesserte Aufnahme der entsprechenden Verbindung in den Organismus erreicht werden kann.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formeln I und Ia enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 5000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 1000 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 500 mg, vorzugsweise aber etwa 20 bis 200 mg, betragen.
Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formeln I und Ia, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 5000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 10 mg bis 1000 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Inhibitoren der vorstehenden Art können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit anderen Arzneistoffen verabreicht werden.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektrometrische Methoden (FAB-, ESI-MS) und $^1$H-NMR (in der Regel, wenn nicht anders angegeben, 500 MHz, in DMSO-D6) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.
Ausgangsprodukte oder Synthesezwischenprodukte sind entweder käuflich erhältlich oder werden wie zitiert oder beschrieben hergestellt.

1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 2-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 2-Oxa-7-aza-spiro[4.5]decan, 1-Oxa-7-aza-spiro[4.5]decan, 2-Oxa-7-aza-spiro[3.5]nonan sowie

analoge oder Alkyl-substituierte oder –disubstituierte Derivate werden wie in WO01/87838 beschrieben, hergestellt.

1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 1-Oxa-4,8-diaza-spiro[4.5]decan, 1,5-Dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecan, 1-Oxa-5,9-diaza-spiro[5.5]undecan bzw. ähnliche und substituierte Derivate werden wie in EP 0621267 hergestellt. Ebenso erfolgreich kann auch die bekannte Methode durch Erhitzen der Keto-Vorstufe (z. B. das geschützte Piperidon) mit Diolen und katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider angewendet werden.

3-Aza-spiro[5.5]undecan ist beispielsweise auch aus 3-Aza-spiro[5.5]undecan-2,4-dion zugänglich, gleiches gilt für ähnliche carbocyclische Spiroverbindungen. Die Reduktion kann mit $LiAlH_4$ erfolgen.

2-Methyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-1-on, in 2-Position anderweitig substituierte Derivate, analoge Harnstoffe und Amine sind in J. Med. Chem. 47 (8), 2037-61 (2004) beschrieben oder können aus den hier beschriebenen Produkten durch weitere Umsetzungen, beispielsweise Reduktion, gewonnen werden. Ebenso sind in dieser Publikation substituierte Spiro-Hydantoine und Lactame mit invertierter Amidbindung (also 2,8-Diaza-spiro[4.5]decan-3-on und Derivate) sowie Imide beschrieben.

Viele verschiedene spirocyclische Indane, Indene, Tetralone und Tetraline sind kommerziell erhältlich.

Die Herstellung von 6-Azaspiro[2.5]octan sowie viele weitere Spiroverbindungen sind in Bull. Soc Chim. France 10, 2572-81 (1964) beschrieben.

Verwendete Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluorid | BAST |
| tert-Butyl | tBu |
| 2,2'-Bis(diphenylphoshino-1,1'-binaphthyl | Binap |
| Bis-(oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid | BOP-Cl |
| Dibenzylidenaceton | dba |
| Dichlormethan | DCM |
| Dicyclohexyl-carbodiimid | DCC |
| Diethylphosphorylcyanid | DEPC |
| Diisopropylethylamin | DIPEA |

| | |
|---|---|
| 4-Dimethylaminopyridin | DMAP |
| N,N-Dimethylformamid | DMF |
| Dimethylsulfoxid | DMSO |
| 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen | DPPF |
| 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid - Hydrochlorid | EDCI |
| Äquivalente | eq. |
| gesättigt | ges. |
| O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat | HATU |
| 7-Aza-1-Hydroxybenzotriazol | HOAt |
| Lithium diisopropylamid | LDA |
| Methanol | MeOH |
| Methylmagnesiumchlorid-Lösung | MeMgCl-Lsg. |
| Methyl-tert.butylether | MTBE |
| N-Bromsuccinimid | NBS |
| N-Chlorsuccinimid | NCS |
| N-Iodsuccinimid | NIS |
| N-Ethylmorpholin | NEM |
| Raumtemperatur 20 °C to 25 °C | RT |
| Singulett breit | $s_b$ |
| Tetrahydrofuran | THF |
| Trifluoressigsäure | TFA |
| O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborat | TOTU |

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele wurden analog zu den vorher genannten allgemeinen oder speziellen Vorschriften hergestellt.

Beispiel 1: (*S*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-chlorocarbonyl-propionsäuremethylester

Z-Asp-OMe (175 g, 622 mmol) wurde in THF gelöst (1750 ml) und mit 2 ml DMF versetzt. 86,9 g (684 mmol) Oxalylchlorid wurden in 200 ml THF gelöst (leicht exotherm), auf Raumtemperatur (RT) zurückgekühlt und über 1 Stunde (h) zur Lösung der Aminosäure zugetropft. Nach einer weiteren Stunde bei RT wurde zunächst für 10 min mit Stickstoff begast, die Lösung am Rotationverdampfer bei maximal 30 °C eingeengt und mehrfach mit Toluol koevaporiert. Der resultierende schmutzigweiße Feststoff wurde im Hausvakuum (etwa 1,5 mBar) bis zu konstantem Gewicht getrocknet und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Ausbeute: 186,6 g (quantitativ).

Beispiel 2: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4-oxopentansäuremethylester

Kupfer-(1)-bromid (60,9 g, 425 mmol, 1,2 Äquivalente (eq.)) wurde in eine 3 Liter, 4-Hals-Flasche (mit Tropftrichter, Innenthermometer, Argon-einlass, Gummi-Septa, im Kühlbad) gebracht und mit 250 ml THF versetzt. In einem separaten Kolben wurden bei 10 °C Lithiumbromid (75 g, 864 mmol, 2,4 eq.) vorgelegt und unter Argon mit 470 ml THF versetzt. Nach erfolgtem Lösen und Rückkühlung auf RT wurde diese Lösung zur Suspension des Kupferbromids überführt. Die erhaltene farblose bis leicht grünliche Lösung wurde auf –60 °C gekühlt und Methylmagnesiumchlorid (141 ml einer 3,0 M Lösung in THF, 423 mmol) wurde innerhalb von 15 min zugegeben. Es bildete sich ein dicker, gelblicher Niederschlag und die Temperatur stieg auf RT an. Nach erneuter Kühlung auf –60 °C wurde die Lösung aus Beispiel 1 (hergestellt aus 106 g (*S*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-chlorocarbonyl-propionsäuremethylester, 353 mmol, und 360 ml THF) über etwa 30 min zugegeben und die Temperatur unter –25 °C gehalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung 1 h lang nachgerührt, und bei –15 °C wurde festes Ammoniumchlorid (30 g) zugegeben. Nach weiteren 2 h wurde abfiltriert, das Filtrat mit 400 ml Heptan verdünnt und 200 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Nachdem 1 h bei RT gerührt wurde, wurde die organische Phase abgetrennt, mehrfach nachgewaschen und die wässrigen Phasen wurden mit Essigsäureethylester rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt und an 1 kg Kieselgel mit 1:3 bis 1:1 Essigester/Heptan chromatographiert. Nach Vereinigung der Produktfraktionen und

Trocknen unter vermindertem Druck erhielt man 83 g (84 % Ausbeute) eines weißen Feststoffes. $^1$H-NMR (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)

Beispiel 3: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4-oxo-heptansäuremethylester
Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass nun N-Propylmagnesiumchlorid (2 M in Diethylether) eingesetzt wurde und auf eine chromatographische Reinigung verzichtet wurde. Stattdessen wurde das erhaltene dunkle Rohprodukt in 1:1 DCM/Heptan aufgenommen und über Celite filtriert. Nach Behandlung mit Aktivkohle und Abfiltrieren erhielt man das gewünschte Produkt in 93 %iger Ausbeute.
$^1$H-NMR (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, überlagert); 0,9 (m, 3H)

Beispiel 4: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluorpentansäuremethylester
BAST (Deoxofluor, 60 g, 271 mmol, 2,95 eq.) wurde in einem 1 Liter-Kolben aus inertem Kunststoff vorgelegt und mit dem Keton aus Beispiel 2, gelöst/suspendiert in 40 ml Dichlormethan, versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 Tag sowie erneut nach 12 h wurden jeweils 25 ml (113 mmol) BAST zugegeben und bei RT weitergerührt. Nach weiteren 12 h wurde Dichlormethan zugegeben und die erhaltene Lösung schnell in eine eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, 1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das braune Öl wurde anschließend an Kieselgel chromatographiert (3:1 Heptan/MTBE bis 2:1).
Produktfraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute: 22,3 g, 56 %. $^1$H-NMR (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)

Beispiel 5: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluorheptansäuremethylester

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 4.
$^1$H-NMR (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, überlagert); 1,5 (m, 2H); 0,95 (m, 3H)
Alle weiteren Umsetzungen in der Reihe der 4,4-Difluorheptansäure-Derivate zu den erfindungsgemäßen Endprodukten wurden ganz analog zu den entsprechenden Pentansäure-Derivaten durchgeführt.

Beispiel 6: (S)-2-Amino-4,4-difluorpentansäuremethylester Hydrobromid
10 g der Verbindung aus Beispiel 4 wurden bei RT mit 35 ml 33 %iger HBr in Eisessig versetzt und für 40 min gerührt. Anschließend wurden 400 ml kalter Diethylether zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 4 °C aufbewahrt. Das ausgefallene Produkt wurde über eine Glasfritte abgesaugt, gut mit kaltem Ether nachgewaschen und unter vermindertem Druck von Lösemittelresten befreit. Es kann direkt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt werden. Ausbeute: 6,67 g (82 %)
$^1$H-NMR: 8.5 ($s_b$, 3H); 4.3 (t, 1H); 3.76 (s, 3H); 2.53 (m, 2H); 1.7 (t, 3H).

Beispiel 7: (S)-4,4-Difluor-2-isocyanatopentansäuremethylester
Die Verbindung aus Beispiel 6 (6,76 g, 28,8 mmol) wurde vorgelegt und in 240 ml Dichlormethan und 9,46 ml (117 mmol, 4,05 eq.) Pyridin gelöst, im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt für 15 min und mit 19,86 ml einer 20 %igen Phosgen-Lösung in Toluol (37,54 mmol, 1,3 eq.) innerhalb von 20 - 30 Sekunden versetzt. Für 2 h wurde bei 0 °C nachgerührt, anschließend das Reaktionsgemisch mit kalter halbmolarer HCl und Eis extrahiert. Die Wasserphasen wurden mit Dichlormethan reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Eis und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über $MgSO_4$ getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck verblieben 5,21 g braunes Öl (entsprach einer Ausbeute von
94 %), das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 8: (S)-2-[(3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonyl)-amino]-4,4-difluoropentansäure

252 mg (1,3 mmol) des Isocyanats aus Beispiel 7 wurden bei 0 °C in 5 ml THF gelöst und mit 109 mg (3,25 mmol, 2,5 eq.) Natriumhydrogencarbonat und 209 mg (1,37 mmol, 1,05 eq.) 3-Aza-spiro[5.5]undecan versetzt. Man rührte über Nacht, trennte von ausgefallenen Salzen ab und behandelte die Reaktionsmischung direkt mit 2,5 ml 1 M LiOH-Lösung (2,5 mmol, 1,9 eq.). Die Reaktion wurde per HPLC-MS kontrolliert. War der Massen-Peak des Eduktes vollständig verschwunden, wurde mit verdünnter HCl vorsichtig angesäuert und das Produkt durch Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Eindampfen unter vermindertem Druck isoliert. Ausbeute: 440 mg (quantitativ). Das Rohprodukt wurde direkt in der folgenden Amidkupplung eingesetzt.

Beispiel 9: 3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid

Das Rohprodukt aus Beispiel 8, (S)-2-[(3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonyl)-amino]-4,4-difluoropentansäure), wurde in 6 ml THF/DMF 2:1 gelöst und mit 161,8 mg (1,365 mmol, 1,05 eq.) 1-Amino-1-cyclopropylnitril-Hydrochlorid und 176,9 mg (1,3 mmol, 1 eq.) 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol versetzt, auf 0 °C gekühlt und mit 250 mg (1,3 mmol, 1 eq.) EDCI sowie mit 0,496 ml (3,9 mmol, 3 eq.) N-Ethylmorpholin versetzt. Anschließend wurde für 2 h bei 0 °C bis RT gerührt, THF wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, Essigester zugegeben und mit stark verdünnter HCl, ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Einengen der organischen Phase wurde direkt eine präparative HPLC-Trennung (Merck Hibar Purospher RP18, 250x25, Standard-Gradient Acetonitril-Wasser-TFA) durchgeführt. Produkt-Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Ausbeute: 222 mg, 43 % d. Theorie.

$^1$H-NMR: 8,82 (s, 1H); 6,6 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,28 (ungefähr, 4H); 2,29 (m, 2H); 1,7-1,1 (mm, ungefähr 20H); MS ($ESI^+$): 397,17

Beispiel 10: 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonylchlorid

1,57 ml Phosgen (20 %ige Lösung in Toluol, 2,96 mmol) wurden in 5 ml Dichlorethan vorgelegt und auf - 20 °C abgekühlt, anschließend wurde eine Mischung aus 8-Aza-spiro-[4,5]-decan (750 mg, 2,96 mmol) und Triethylamin (1,28 ml, 9,2 mmol, 3,1 eq.) langsam zugegeben. Nach 30 min wurde auf RT kommen lassen, nach 1 h war laut LC-MS noch etwas Ausgangsprodukt enthalten, aber auch drei neue Peaks.

Anschließend wurde auf 2 N wässrige HCl gegeben, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wurde mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet; anschließend wurde unter vermindertem Druck einrotiert. Rohausbeute: 592 mg
Das Material wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt. Allgemeine Arbeitsvorschrift: siehe Beispiel 19

Beispiel 11: (S)-4-Carboxymethyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester
Die Verbindung ist käuflich erhältlich oder kann nach Literaturvorschriften durch Refluxieren von Z-Asp-OH mit Paraformaldehyd am Wasserabscheider in Benzol hergestellt werden.

Beispiel 12: (S)-4-Chlorocarbonylmethyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester
Die Verbindung aus Beispiel 11 wurde analog wie in Beispiel 1 beschrieben zu (S)-4-Chlorocarbonylmethyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester umgesetzt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der anschließenden Reaktion eingesetzt.

Beispiel 13: (S)-5-Oxo-4-(2-oxopropyl)-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester
CuBr (24,54 g, 168 mmol, 1,2 eq.) und LiBr (29,18 g, 336 mmol, 2,4 eq.) wurden im ausgeheizten Kolben unter Argon vorgelegt, anschließend in 600 ml absolutem THF gelöst und für 20 min bei RT gerührt. Man erhielt eine klare gelb-orange Lösung. Dann wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise MeMgCl-Lösung (55,46 ml, 168 mmol, 1,2 eq.) dazugegeben. Dies führte zu einer gelben, schwer zu rührenden Suspension, so dass weitere 75 ml THF zugetropft wurden; diese wurde anschließend für 15 min bei -60 °C gerührt. Das in etwa 150 ml THF gelöste Carbonsäurechlorid aus Beispiel 12 (41,67 g, 140 mmol) wurde bei - 60°C vorgerührt und dann langsam zugetropft. Die so entstandene Reaktionsmischung wurde 1h bei dieser Temperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von etwa 100 ml gesättigter $NH_4Cl$-Lösung, es wurde für 10 min bei -60 °C kräftig gerührt, dann wurde 200 ml Heptan und 60 ml Wasser dazugegeben und weitere 15 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit 50 ml 1 M HCl versetzt (grüne Lösung) und zweimal

mit etwa 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M HCl-Lösung, gesättigter $NaHCO_3$- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Anschließend wurde über eine Kieselgel Flash-Chromatographie gereinigt (Heptan/Ethylacetat 5:1-2:1); Produktfraktionen wurden vereinigt und vermindertem Druck von Lösemittelresten befreit. Ausbeute: 21,6 g, 56 % der Theorie
$^1$H-NMR (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 (je 2 dd, 2H); 2,07 (s, 3H).

Beispiel 14: (S)-4-(2,2-Difluorpropyl)-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester
15,52 g der Verbindung aus Beispiel 13 (56 mmol) wurden in 5 ml Dichlormethan suspendiert und unter Rühren mit 25 g (20,8 ml, 2,02 eq.) BAST versetzt. Für 14 Tage wurde unter Argon gerührt. Zwischendurch zeigten LCMS-Spektren, dass die Umsetzung nach 3 und 9 Tagen noch nicht vollständig war. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in eine gekühlte Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft (starke Gasentwicklung) und für etwa 30 min nachgerührt (keine Gasentwicklung), die wässrige Lösung wurde dann zweimal mit DCM ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter HCl-Lösung auf pH 3 eingestellt und erneut zweimal mit DCM ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit DCM/Methanol (0-6% Methanol) chromatographiert, Produktfraktionen vereinigt und unter vermindertem Druck von Lösemittelresten befreit. Ausbeute: 8 g, entspricht 48 % d. Theorie.

Beispiel 15: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluorpentansäure
Die Verbindung aus Beispiel 14 (4,9 g, 16,37 mmol) wurde in 30 ml Aceton gelöst, auf 0 °C gekühlt und dann wurde 1 N Natronlauge (32,74 ml, 32,74 mmol, 2 eq.) zugegeben. Für etwa 2,5 h wurde bei RT gerührt, Reaktionskontrolle per LCMS zeigte vollständige Umsetzung an. Anschließend erfolgte Zugabe von 20 ml 1 N HCl, Aceton wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und die Lösung auf pH 3 bis 4 gestellt. Es wurde mit Essigester zweimal ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit

gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit DCM/Methanol-Gradient (0-6% Methanol) chromatographiert. Ausbeute: 4,7 g (quantitativ).

Beispiel 16: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4,4-difluorpentansäure
Die Verbindung aus Beispiel 15 (2,99 g, 10,44 mmol) wurde in 40 ml Methanol gelöst und 580 mg 10 % Pd/C wurden zugegeben. Bei 2 bar wurde für 3 h hydriert. Es wurde nur eine verschwindend geringe Z- Abspaltung festgestellt. Es erfolgte erneute Zugabe von 300 mg Katalysator und Hydrierung für weitere 2 h – geringer Umsatz. Nochmals wurde dieselbe Menge Katalysator zugegeben und über Nacht hydriert, erst jetzt war die Umsetzung vollständig. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Dioxan/Wasser (40 ml) angelöst und Natriumcarbonat (700 mg, 0,6 eq), 10,4 ml 1 N NaOH-Lsg. (10,4 mmol, 1 eq.) und 2,6 g Di-tert-butyldicarbonat (11,94 mmol, 1,14 eq.) zugegeben. Nach etwa 2 h war die Umsetzung vollendet. Die Lösung wurde mit Ether extrahiert und die Etherphase wurde verworfen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 1 N HCl auf pH 3 angesäuert und zweimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute: 950 mg, 36 % der Theorie.
$^1$H-NMR: 12,8 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 4,11 (t, 1H); 2,3 (m, br., 2H); 1,6 (t, 3H); 1,37 (s, 9H).

Beispiel 17: [(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-carbaminsäure tert-butyl ester
1,35 g (5,33 mmol) des Produkts aus Beispiel 16, 810 mg (6,83 mmol, 1,3 eq.) 1-Amino-1-cyclopropylnitril-Hydrochlorid und 943 mg (6,93 mmol, 1,3 eq.) HOAt wurden in 18 ml Dichlormethan gelöst oder suspendiert, auf 0 °C gekühlt und dann mit 1,33 g (6,93 mmol, 1,3 eq.) EDCI sowie 1,76 ml (1,596 g, 13,86 mmol, 2,6 eq.) NEM versetzt. Es wurde für 16 h bei 0 °C bis RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 40 ml DCM verdünnt und gegen 1 N HCl-Lösung, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-

Lösung und gesättigte NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Produkt war für weitere Umsetzungen hinreichend rein.
Ausbeute: 1,5 g, 89 % der Theorie.

Beispiel 18: (S)-2-Amino-4,4-difluorpentansäure-(1-cyanocyclopropyl)-amid
Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde die Verbindung aus Beispiel 17 (580 mg, 1,83 mmol) mit 10 ml TFA/DCM 1:1 versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde unter vermindertem Druck eingedampft, mit Dichlormethan und Toluol geschleppt und Lösemittelreste im Hochvakuum entfernt. Das Produkt lag als Trifluoracetat vor. Ausbeute: 340 mg.

Beispiel 19: Allgemeine Herstellungsvorschrift: Umsetzung eines N-Carbonylchlorids mit C-terminal geschützten Aminosäure-Bausteinen
1 mmol der C-terminal geschützten oder als Amid vorliegenden freien Aminosäure (beispielsweise das Produkt aus Beispiel 18, nachdem es durch basische Behandlung freigesetzt worden war) wurde in 10 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. In zwei Portionen erfolgte dann langsame Zugabe des Säurechlorides aus Beispiel 10 (1 mmol in 5 ml kaltem THF gelöst) über 60 min. Anschließend wurde über Nacht weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml Dichlormethan gegeben, mit Wasser und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde anschließend jeweils direkt durch HPLC (RP-18, Acetonitril-Wasser) aufgereinigt und Produktfraktionen gefriergetrocknet. Die Ausbeuten betrugen bei diesem Verfahren der Harnstoffbildung etwa 10 bis 50 % der Theorie.

Beispiel 20: (S)-5-Oxo-4-(2-oxo-3-phenylpropyl)-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester
(S)-5-Oxo-4-(2-oxo-3-phenylpropyl)-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester wurde analog zu Beispiel 13 ausgehend von (S)-4-Chlorocarbonylmethyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester (5,00 g, 16,8 mmol) und 15 ml einer 20%igen Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (20,2 mmol, 1,2 eq.) in THF hergestellt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten. Ausbeute: 5,0 g , 84 % d. Theorie.

Beispiel 21: (S)-4-(2,2-Difluor-3-phenylpropyl)-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester

(S)-4-(2,2-Difluor-3-phenylpropyl)-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester wurde analog zu Beispiel 14 ausgehend von (S)-5-Oxo-4-(2-oxo-3-phenylpropyl)-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester (5,00 g, 14,2 mmol) und BAST (12,5 g , 56,60 mmol, 4 eq.) hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol) wurde reiner (S)-4-(2,2-Difluor-3-phenylpropyl)-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester in Form eines gelben Öls erhalten. Ausbeute: 1,2 g , 23 % d. Theorie

Beispiel 22: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenylpentansäure

(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenylpentansäure wurde analog zu Beispiel 15 ausgehend von (S)-4-(2,2-Difluor-3-phenylpropyl)-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester (1,2 g, 3,20 mmol) hergestellt. Das Produkt wurde in Form eines gelben Öls erhalten, das direkt für die nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt wurde. Ausbeute: 1,02 g , 88 % d. Theorie

Beispiel 23: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäuremethyl-ester

Zu einer Lösung von (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure (1,02 g, 2,81 mmol) in 40 ml Methanol wurde Trimethylsilylchlorid (0,61 g, 5,61 mmol, 2 eq.) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand roh in die folgende Reaktion eingesetzt. Ausbeute: 1,0 g , 94 % der Theorie.

Beispiel 24: (S)-2-Amino-4,4-difluor-5-phenylpentansäuremethylester

In einem Dreihalskolben wurde (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäuremethylester (1,0 g , 2,65 mmol) in 25 ml Methanol gelöst. Nach mehrmaligem Evakuieren und Begasen mit Argon wurden 350 mg Pd/C (10 %) zugegeben. Nach erneutem Ent- und Begasen mit Argon wurde die Argon-Atmosphäre durch Wasserstoff ersetzt (Ballon mit $H_2$-Gas). Es wurde 3 h bei RT gerührt. Wegen unvollständiger Umsetzung wurden weitere 350 mg Katalysator

zugesetzt und weitere 5 h bei RT hydriert. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionsmischung filtriert. Es wurde mit 20 ml Methanol gewaschen und das Filtrat unter verminderten Druck eingedampft. Es wurde ein wachsartiger Rückstand erhalten, der neben dem gewünschten Produkt auch geringere Mengen des monodefluorierten und didefluorierten Produktes enthielt. Dieser Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Reaktionen eingesetzt. Ausbeute: 530 mg, 82 % d. Theorie.

Beispiel 25: (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-5-phenylpentansäuremethylester

Unter Argon wurde (S)-2-Amino-4,4-difluor-5-phenylpentansäuremethylester (400 mg, 1,64 mmol) in 20 ml Dichlormethan gelöst. Bei RT wurde Pyridin (520 mg, 4 eq.) zugetropft und die resultierende Lösung 15 Minuten gerührt. Danach wurde auf 0°C gekühlt und mit 20 %iger Phosgen-Lösung in Toluol (2,16 ml, 4,1 mmol, 2,5 eq.) versetzt. Es wurde 90 Minuten bei RT gerührt und danach das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Es wurde noch zweimal mit 10 ml Toluol codestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt. Ausbeute: 425 mg , 96 % d. Theorie

Beispiel 26: (S)-2-[(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenylpentansäuremethyl ester

(S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-5-phenylpentansäuremethylester (425 mg, 1,58 mmol) wurden in 25 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde 8-Aza-spiro[4.5]decan (220 mg, 1,58 mmol, 1 eq.) und DIPEA (269 µl, 204 mg, 1,58 mmol, 1 eq.) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit.
Ausbeute: 245 mg , 38 % d. Theorie.

Beispiel 27: (S)-2-[(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure

(S)-2-[(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenylpentansäure-methyl ester (240 mg, 0,59 mmol) wurde in einer Mischung aus 15 ml THF und 5 ml Methanol gelöst. Eine Lösung von 42 mg LiOH (1,76 mmol, 3 eq.) in 5 ml Wasser wurde zugesetzt und 3 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe einer 2 M HCl-Lösung auf pH=3 angesäuert. Das organische Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und die verbliebene wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase noch dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde in Form eines gelben Feststoffes erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.
Ausbeute: 192 mg, 82 % d. Theorie.

Beispiel 28: 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid
Zu einer Lösung der als Rohprodukt erhaltenen (S)-2-[(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure (192 mg, 0,49 mmol) in 10 ml DMF wurden nacheinander DIPEA (331 µl, 252 mg, 1,95 mmol, 4 eq.), HATU (185 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) und 1-Amino-cyclopropancarbonsäurenitril-Hydrochlorid (58 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und am nächsten Tag unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Titelverbindung wurde in Form eines farblosen, kristallinen Materials erhalten. Ausbeute: 34 mg, 15 % d. Theorie.
$^1$H-NMR: 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, ungefähr 16H); MS ($ESI^+$): 459,2

Beispiel 29: 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester
3,9-Diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester (250 mg, 0,98 mmol) wurden in 10 ml absoluten Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3 g Molsieb (3 Å, welches vorher im Hochvakuum getrocknet wurde) zugegeben. Unter Argon wurden dann nacheinander Eisessig (0,55 ml, 10 eq.), [(1-Ethoxycyclopropyl)oxy]-

trimethylsilan (0,69 ml, 3,5 eq.) und 4,4 ml einer 1 M $NaCNBH_3$-Lösung in THF (4,4 mmol, 4,5 eq.) zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei RT wurde auf 60°C erwärmt und bei dieser Temperatur für etwa 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, nacheinander mit 1 M NaOH-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 318 mg (quant.)

Beispiel 30: 3-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan
Der als Rohprodukt erhaltene 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester (318 mg, 0,98 mmol) wurde in 6 ml Dichlormethan gelöst und unter Eisbadkühlung mit 1 ml einer 4 M HCl-Lösung in Dioxan (4 mmol, 4 eq.) versetzt. Es wurde etwa 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser aufgenommen und lyophilisiert. So wurde 3-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-hydrochlorid als Rohprodukt in Form eines farblosen, amorphen Materials erhalten, welches sauber genug für weitere Umsetzungen war. Ausbeute: 252 mg , quantitativ
Das so erhaltene Piperidin-Derivat wurde wie in den oben beschriebenen Beispielen zu den Endprodukten umgesetzt, welche in der Tabelle 1a und 1b aufgeführt sind.

Beispiel 31: 9-Butyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester
3,9-Diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester (150 mg, 0,59 mmol) wurde in 10 ml absoluten Dichlormethan gelöst und mit Butyraldehyd (52 µl, 1 eq.) versetzt. Unter Eisbadkühlung wurden 17 µl Eisessig (0,5 eq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (137 mg, 1,1 eq.) zugegeben. Es wurde 16 h bei RT gerührt. Wegen unvollständiger Umsetzung wurden erneut Butyraldehyd (52 µl, 1 eq.), Eisessig (17 µl, 0,5 eq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (137 mg, 1,1 eq.) zugesetzt. Nach weiteren 4 h Rühren bei RT wurde wenig Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung mit gesättigter $NH_4Cl$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 211 mg (quant.)

Beispiel 32: 3-Butyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan

Der als Rohprodukt erhaltene 9-Butyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-tert-butylester (183 mg, 0,59 mmol) wurde in 4 ml Dichlormethan gelöst und unter Eisbadkühlung mit 0,6 ml einer 4 M HCl-Lösung in Dioxan (2,4 mmol, 4 eq.) versetzt. Es wurde etwa 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser aufgenommen und lyophilisiert. So wurde 3-Butyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-hydrochlorid als Rohprodukt in Form eines farblosen, amorphen Materials erhalten, welches sauber genug für weitere Umsetzungen war. Ausbeute: 176 mg, quantitativ

Das so erhaltene Piperidin-Derivat wurde wie in den oben beschriebenen Beispielen zu den Endprodukten umgesetzt, welche in der Tabelle 1a und 1b aufgeführt sind.

Beispiel 33: 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure

3,0 g (14 mmol) der Ethylester-Vorstufe, 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure-ethylester, wurden in 5 ml Methanol gelöst und bei RT langsam mit 28 ml (2 eq.) 1 M LiOH-Lösung versetzt. Man rührte über Nacht; HPLC-MS zeigte vollständige Reaktion an. Methanol wurde unter verminderten Druck abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit 1 ml HCl so angesäuert, dass kein Säureüberschuss vorhanden war. Es wurde mit Essigester extrahiert, die Essigester-Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter verminderten Druck eingedampft. Ausbeute: 2,25 g, 86 % d. Theorie.

Beispiel 34: [(S)-1-(1-Cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-carbaminsäure tert-butyl ester

5 g Boc-(S)-Leu-OH (21,6 mmol), 3,3 g 1-Amino-cyclopropancarbonitril-Hydrochlorid (28,1 mmol, 1,3 eq.) und 3,8 g HOBt (28,1 mmol, 1,3 eq.) wurden in 60 ml Dichlormethan suspendiert und bei 0 °C nacheinander mit 5,4 g EDCI (28,1 mmol, 1,3 eq.) und 7,15 ml NEM (6,5 g, 56,2 mmol, 2,6 eq.) versetzt. Man rührte bei 0 °C bis RT über Nacht, schüttelte sauer (1 M HCl-Lösung), basisch (gesättigte $NaHCO_3$-Lösung) und neutral (gesättigte NaCl-Lösung) aus, trocknete über Natriumsulfat und destillierte das Lösemittel unter vermindertem Druck ab. Anschließend wurde an Kieselgel in Essigester/Heptan chromatographiert. Ausbeute: 3,62 g, 57 % der Theorie.

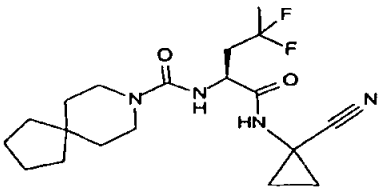
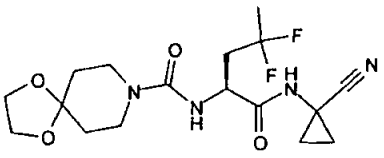
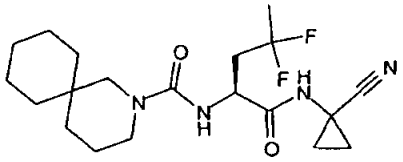
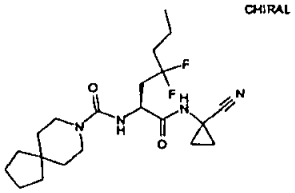
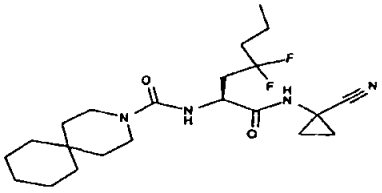
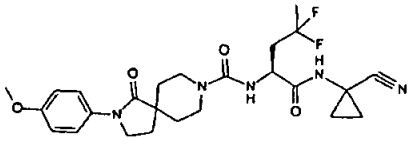
$^1$H-NMR: 8,82 (s, 1H); 6,92 (d, 1H); 3,86 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,47 (m, 2H); 1,36 (s, 9H); 1,09 (m, 2H); 0,86 (dd, 6H); MS (ESI$^+$): 296,3 .

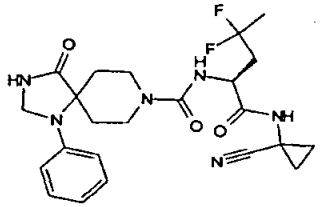
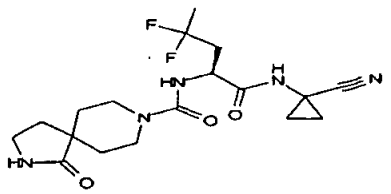
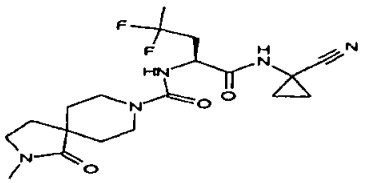
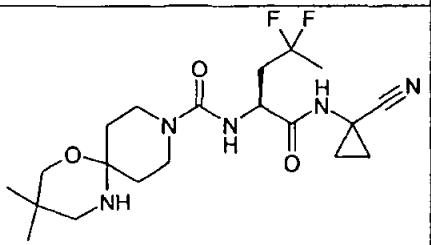
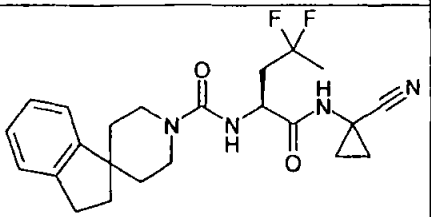
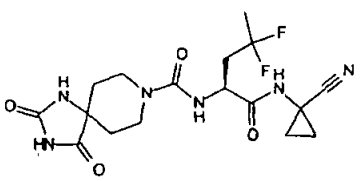
Beispiel 35: 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure-(S)-1-(1-cyanocyclopropyl-carbamoyl)-3-methylbutyl]-amid

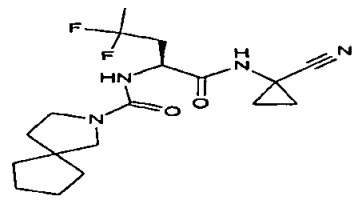
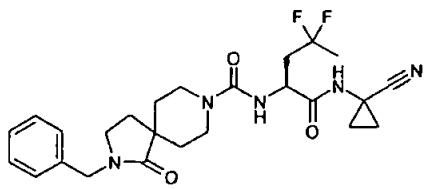
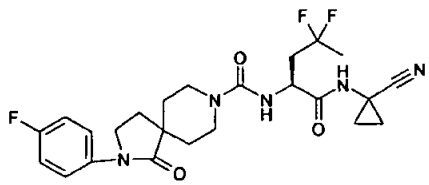
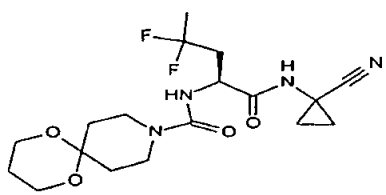
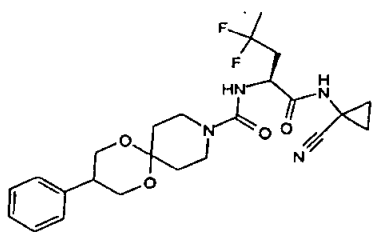
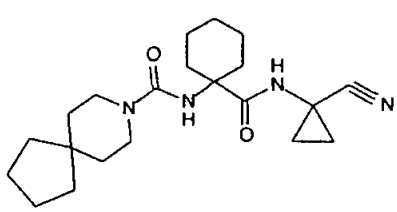
Das Produkt aus Beispiel 34, [(S)-1-(1-Cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-carbaminsäure tert-butyl ester, (1,1 g, 3,72 mmol) wurde mit 20 ml TFA/Dichlormethan 1:1 versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde unter vermindertem Druck eingedampft, erneut in Dichlormethan und Toluol aufgenommen und Lösemittel- und TFA-Reste unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene N-terminal entschützte Produkt wurde direkt weiter umgesetzt. 283 mg (1,5 mmol) davon wurden mit 136 mg HOAt (1 mmol, 0,67 eq.), 195 mg 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure aus Beispiel 33 (1 mmol, 0,67 eq.), 268 mg EDCI (1,4 mmol, 0,93 eq.) und 0,32 ml NEM (2,5 mmol) bei 0 °C in 2,5 ml THF und 0,25 ml DMF versetzt und über Nacht bei 0 °C bis RT gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösemittels erfolgte die Aufreinigung über RP-HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Ausbeute: 25 mg (ohne Mischfraktionen), entspricht 7 % der Theorie. $^1$H-NMR: 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, ungefähr 13 H; 1,05 (m, 2H); 0,82 (dd, 6H); MS (ESI$^+$): 364,2 .

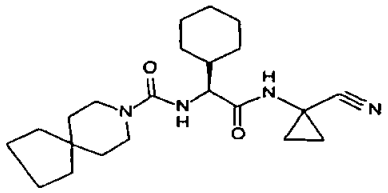
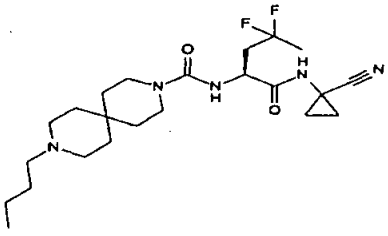
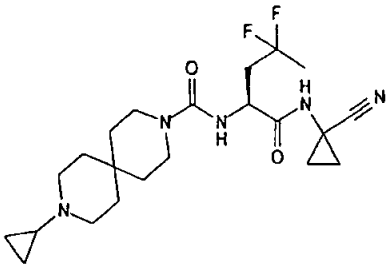
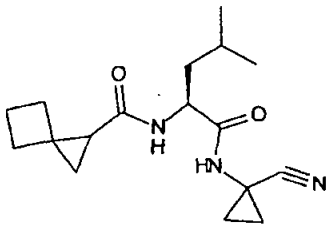
Die Herstellung der in Tabelle 1a aufgelisteten Beispiele erfolgte in analoger Weise wie vorher beschrieben. Tabelle 1a zeigt die Beispiele mit zugehöriger Charakterisierung:

Tabelle 1a:

| Beispiel | Molmasse (Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 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, approx, 4 H); 2,25 (m, approx, 4H); 1,7-1,4 (mm, approx, 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, approx, 20H) |
| 39 | 410,51 |   | 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, approx, 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, approx, 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 8m, 1H); 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 (2m, 9H); 1,1 (m, 2H) |

| Beispiel | Molmasse (Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 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, br, approx, 6H); 1,6 (m, br, approx, 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, br, 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, br, 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, overl, water); 3,46 (s, 4H); 3,3 (m, 4H); 2,3 (m, 2H); 1,73-1,42 (3m, 9H); 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, br, approx, 6H); 1,6 (m, br, approx, 5H); 1,24; 1,11 (2m, 4H) |

| Beispiel | Molmasse (Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 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, 15H); 1,1 (m, 2H) |
| 49 | 487,55 |  | 488,5 | 8,88 (s, 1H); 7,4-7,15 (3m, 5H); 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 (3m, 6H); 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 8m, 1H); 3,92 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,7-1,4 (2m, 9H); 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, approx, 4H, water overlap); 2,28 (m, 2H); 1,75-1,4 (3m, approx, 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, approx, 5H, overlap water); 3,05 (m, 1H); 2,28 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,7-1,3 (2m, approx, 7H); 1,1 (m, 2H) |
| 53 | 372,51 |  | 373,2 | 8,26 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 3,26 (m, approx, 5H); 1,9-1,0 (mm, approx, 25 H) |

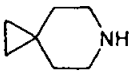
| Beispiel | Molmasse (Stammverbindung) | Struktur | MS ($ESI^+$) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 54 | 386,54 |  | 387,2 | 8,83 (s, 1H); 6,20 (m, 1H); 3,9, 3,8 (2t, 1H); 3,28 (m, 4H); 1,75-0,8 (mm, approx, 27H) |
| 55 | 453,29 |  | 454,3 | 8,86 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,3 (m, 6H); 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, approx, 8H, water overlap); 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 (2m, 4H) |
| 57 | 303,41 |  | 302,4 ($ES^-$) | 8,89 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 2,0 (m, br, approx 5H); 1,66-1,32 (m mm, approx, 6H); 1,07 (m, 2H); 0,94-0,74 (m, dd, approx, 10H) |

Weitere spiro-cyclische Amine, die im folgenden zur Herstellung von weiteren erfindungsgemäßen Beispielen verwendet wurden, wurden wie folgt dargestellt:

Die spirocyclischen Amine 7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]-nonan, 7-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan, 2-Cyclopropyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan, 2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan, 9-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan und 4-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan wurden

entsprechend den oben beschriebenen Beispielen 29-32 ausgehend von den tert.-butyloxycarbonyl-geschützten Vorstufen, die kommerziell erhältlich sind, hergestellt. 2-Cyclopropylmethyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-3-on wurde durch Alkylierung von 3-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure-tert.-butyl ester (kommerziell erhältlich) mit Cyclopropylmethylbromid und anschließender Abspaltung der tert.-Butyloxy-carbonyl-Schutzgruppe mit TFA erhalten. 6-Aza-spiro[2.5]octan kann gemäß der Literatur (Bull. Soc Chim. France 10, 2572-81 (1964) hergestellt werden oder aber wie im folgenden beschrieben durch Cyclopropanierung von 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und anschließender Abspaltung der tert.-Butyloxy-carbonyl-Schutzgruppe.

Beispiel 58: 6-Aza-spiro[2.5]octan



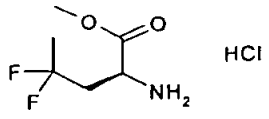

In einem ausgeheizten trockenen Kolben wurde unter Schutzgas (Argon) eine Mischung aus 9,90 g Zink-Staub (151 mmol) und 1,50 g CuCl (15,15 mmol) in 20 ml abs. Diethylether ca. 100 min bei 50°C (Badtemperatur) gerührt. Es wurde auf 15°C (Badtemperatur) gekühlt. Nacheinander wurden 6,1 ml Dijodmethan (75,0 mmol), 7,8 ml abs. Dimethoxyethan und letztlich 4,27 g 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butyl- ester (21,7 mmol) zügig zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 50°C (Badtemperatur) erwärmt und für ca. 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurde wegen noch nicht vollständigen Umsatzes unter Kühlung nochmal 20 ml Diethylether und 6,1 ml Dijodmethan hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 8 h auf 50 °C (Badtemperatur) erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit THF verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit 4,3 g *p*-Toluolsulfonsäure und wenigen Tropfen Wasser versetzt und anschließend unter verminderten Druck eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 100 ml THF gelöst und mit 7,09 g Boc-Anhydrid (1,5 eq.) und 5,5 ml DIPEA (1,5 eq.) versetzt. Es wurde 48 h bei RT gerührt und anschließend unter verminderten Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit ca. 150 ml Diethylether verrührt. Es wurde abgesaugt und der Filterrückstand gut mit Diethylether gewaschen. Das so erhaltene Filtrat wurde eingeengt. Es blieb ein Öl zurück, welches in 200 ml Dichlormethan aufgenommen

wurde und zweimal mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. und einmal mit verd. HCl-Lsg. (pH = 5) gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Auf diese Weise wurden 2,8 g 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure-tert.-butylester als helles Öl erhalten. Dieses Öl wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit einer Mischung aus 10 ml TFA und 0,5 ml Wasser versetzt. Nach 48 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingeengt und noch dreimal mit Toluol kodestilliert. Auf diese Weise wurde 6-Aza-spiro[2.5]octan als TFA-Salz in Form eines braunen Öls erhalten, welches sauber genug war für weitere Umsetzungen.

Ausbeute: 1,50 g (31 % d. Theorie) MS ($ESI^+$): 112 .

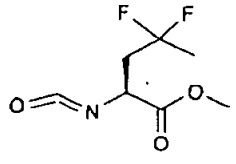
Das so erhaltene 6-Aza-spiro[2.5]octan wurde zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt, wie in den Beispielen 61-63 und 68-70 beschrieben wurde:

Beispiel 59: (S)-2-Amino-4,4-difluor-pentansäure-methylester-Hydrochlorid



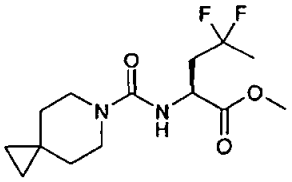

Bei ca. 5 °C (Eisbadkühlung) wurden unter Argon 8,2 ml Thionylchlorid (112,6 mmol; 1,5 eq.) zu 100 ml Methanol (p.a) getropft. Man ließ innerhalb von 30 min auf RT kommen und rührte für weitere 30 min. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 19,0 g (S)-2-tert.-Butoxycarbonylamino-4,4-difluor-pentansäure (75,0 mmol) portionsweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 35 °C (Innentemperatur) erwärmt und noch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde unter verminderten Druck eingeengt, wodurch (S)-2-Amino-4,4-difluor-pentansäure-methylester-Hydrochlorid als leicht bräunlicher, kristalliner Feststoff erhalten wurde, welcher rein genug für weitere Umsetzungen war. Ausbeute: 13,5 g (89 % d. Theorie)

Beispiel 60: (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-pentansäure-methylester



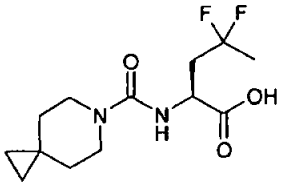
Unter Argon wurden 2,0 g (S)-2-Amino-4,4-difluor-pentansäure-methylester-Hydrochlorid (9,8 mmol) in 80 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,2 ml Pyridin (4 eq.) versetzt und auf ca. 5 °C gekühlt (Eisbad). Nach 10 min wurden 6,7 ml (1,3 eq.) einer 20%igen Phosgen-Lsg. in Toluol langsam zugetropft. Die entstandene Suspension wurde 3 h unter Eisbadkühlung gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-pentansäure-methylester als braunes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der anschließenden Reaktion eingesetzt wurde. Ausbeute: 1,1 g (58 % d. Theorie)

Beispiel 61: (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-pentansäure-methylester



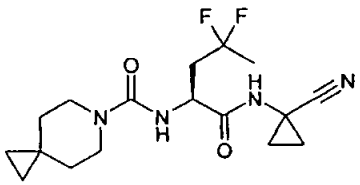
Zu einer Lösung von 0,65 g (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-pentansäuremethylester (3,36 mmol) in 4 ml Dichlorethan wurde unter Argon eine Lösung von 0,75 g 6-Aza-spiro[2.5]octan -Trifluoracetat (3,30 mmol, 1 eq.) und 0,75 ml DIPEA (1,3 eq.) in 6 ml Dichlorethan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Es wurde mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Ausbeute: 200 mg , 20 % d. Theorie MS ($ESI^+$): 305 .

Beispiel 62: (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-pentansäure



365,0 mg (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluoro-pentansäure-methylester (1,2 mmol) wurden in einer Mischung aus 10,8 ml THF und 3,6 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3,6 ml einer wässrigen 1 M LiOH-Lsg. (3 eq.) gegeben. Es wurde eine Stunde bei 45 °C (Badtemperatur) gerührt und anschließend 3,6 ml 1 M HCl-Lsg. hinzugesetzt. Die Mischung wurde unter verminderten Druck eingeengt und noch zweimal mit DMF kodestilliert. Die so erhaltene (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-pentansäure war rein genug für die nachfolgende Umsetzung. Ausbeute: 400 mg (quant.)

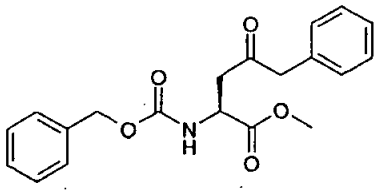
Beispiel 63: (6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



Zu einer Lösung von 348,0 mg (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-pentansäure (1,2 mmol) in 5 ml DMF wurden nacheinander 142,3 mg 1-Amino-cyclopropancarbonitril-Hydrochlorid (1,2 mmol, 1,0 eq.), 163,3 mg HOAt (1,0 eq.), 0,61 ml DIPEA (3 eq.) und 456 mg HATU (1,0 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit wenig ges. $NaHCO_3$-Lsg. und dann wenig verdünnter HCl-Lsg. (pH=5) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der so erhaltene Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Auf diese Weise wurde (6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

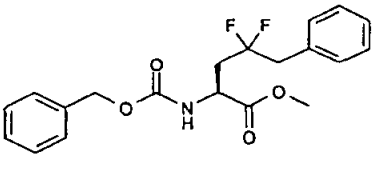
Ausbeute: 200 mg, 47 % d. Theorie. MS (ESI$^+$): 355,1 .
$^1$H-NMR: 8,85 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,60 (t, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,25 (m, 4H); 1,10 (m, 2H); 0,30 (s, 4H) .

Beispiel 64: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4-oxo-5-phenyl-pentansäure-methylester



In einem ausgeheizten, mit Argon gespülten Kolben wurden 3,7 g Lithiumbromid (2,4 eq.) und 4,38 g (1,2 eq.) CuBr-$Me_2S$ in 55 ml abs. THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde auf -70°C gekühlt und mit 16,2 ml (1,2 eq.) Benzylmagnesiumchlorid-Lsg. (20%ig in THF) versetzt. Nach weiteren 20 min bei -70 °C wurde eine Lösung von 5,32 g (S)-2-Benzyl-oxycarbonylamino-3-chlorocarbonyl-propionsäure-methylester (Beispiel 1) (17,75 mmol) in 15 ml THF zugesetzt. Nach 2 h wurde langsam auf -35°C erwärmt und 50 ml einer ges. $NH_4Cl$-Lsg. zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 400 ml Dichlormethan verdünnt und mit 100 ml einer 2 M HCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit 50 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit 2 M HCl-Lsg., ges. $NaHCO_3$-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4-oxo-5-phenyl-pentansäure-methylester wurde als gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Ausbeute: 6,39 g (quant.)

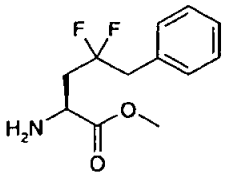
Beispiel 65: (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methyl-ester



In einem Teflongefäß wurden 6,3 g (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4-oxo-5-phenyl-pentansäure-methylester (17,7 mmol) in 10 ml Dichlormethan gelöst. Unter Argon

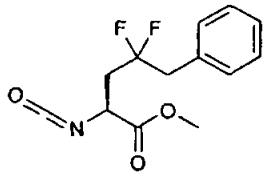
wurden 5 g BAST (1,28 eq.) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei 40 °C (Badtemperatur) gerührt. Es wurden erneut 5 g BAST (1,28 eq.) zugesetzt und weitere 20 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 500 ml einer eisgekühlten $NaHCO_3$-Lsg. getropft und mit 200 ml Dichlormethan verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 1 M HCl-Lsg. und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand (dunkelbraunes Öl) wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einer Heptan/Ethylacetat-Mischung gereinigt. (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester wurde als gelber wachsartiger Stoff erhalten.
Ausbeute: 3,03 g (45 % d. Theorie) .

Beispiel 66: (S)-2-Amino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester



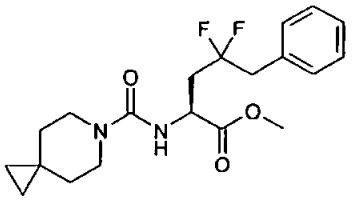

3,0 g (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester (8,0 mmol) wurden unter Eisbadkühlung mit 8,0 ml (5 eq.) einer 30%igen HBr-Lsg. in Eisessig versetzt und 3 h gerührt. 100 ml Diethylether wurden zugesetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Der nach Gefriertrocknung erhaltene amorphe Feststoff wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. So wurde (S)-2-Amino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester als gelbes Öl erhalten.
Ausbeute: 817 mg (42 % d. Theorie)

Beispiel 67: (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-5-phenyl-pentansäure-methylester



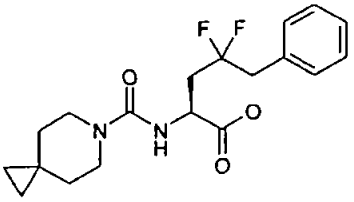
817 mg (S)-2-Amino-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester (3,36 mmol) wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 1,08 ml Pyridin (4 eq.) versetzt und auf ca. 5 °C gekühlt (Eisbad). Nach 10 min wurden 2,3 ml (1,3 eq.) einer 20%igen Phosgen-Lsg. in Toluol zugetropft. Die entstandene Suspension wurde 4 h unter Eisbadkühlung gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-5-phenyl-pentansäure-methylester als orangefarbenes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der anschließenden Reaktion eingesetzt wurde. Ausbeute: 943 mg (quant.)

Beispiel 68: (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester



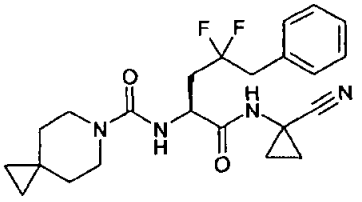
Die Herstellung von (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester erfolgte analog zu Beispiel 61 ausgehend von 904 mg (S)-4,4-Difluor-2-isocyanato-5-phenyl-pentansäure-methylester (3,36 mmol) und 907 mg 6-Aza-spiro[2.5]octan -Trifluoracetat (1,2 eq.). Chromatographische Trennung durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) ergab (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester als gelbes Öl. Ausbeute: 234 mg (18 % d. Theorie)

Beispiel 69: (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure



Die Herstellung von (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure erfolgte analog zu Beispiel 62 ausgehend von 234 mg (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure-methylester (0,62 mmol). Chromatographische Trennung durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) ergab (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure als farblosen, amorphen Feststoff. Ausbeute: 41 mg (18 % d. Theorie)

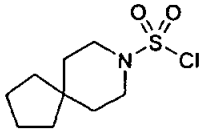
Beispiel 70: 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



Zu einer Lösung von 41,0 mg (S)-2-[(6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonyl)-amino]-4,4-difluor-5-phenyl-pentansäure (0,11 mmol) in 5 ml DMF wurden nacheinander 13,3 mg 1-Amino-cyclopropancarbonitril-Hydrochlorid (1,0 eq.), 15,2 mg HOAt (1,0 eq.), 57 µl DIPEA (3 eq.) und 42,5 mg HATU (1,0 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt und anschließend unter verminderten Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Auf diese Weise wurde 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid als farbloser, amorpher Feststoff erhalten. Ausbeute: 30 mg , 62 % d. Theorie.

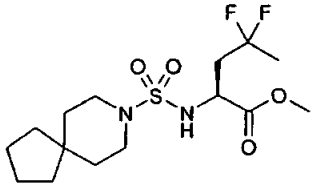
$^1$H-NMR: 8,85 (s, 1H); 7,22-7,40 (m, 5H); 6,68 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 6H); 2,15-2,40 (m, 2H); 1,48 (d, 2H); 1,25 (t, 4H);1,10 (d, 2H); 0,30 (s, 4H);
MS (ESI$^+$): 431,3.

Beispiel 71: 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylchlorid



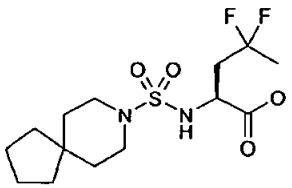
1,0 g 8-Aza-spiro[4.5]decan (7,2 mmol) wurden in 25 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 1,5 ml Triethylamin (1.5 eq.) wurde auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 0,48 ml Chorsulfonsäure (7,2 mmol, 1 eq.) in 5 ml Dichlormethan und anschließend 1,9 ml Pyridin (3,2 eq.) zugegeben. Es wurde 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer 1 M HCl-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase abgetrennt. Daraufhin wurde die organische Phase mit einer $Na_2CO_3$-Lsg. geschüttelt. Die so erhaltene wässr. Phase wurde anschließend noch dreimal mit wenig Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter verminderten Druck eingeengt und noch dreimal mit je 20 ml Toluol kodestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Der so erhaltene farblose Rückstand wurde dreimal mit je 10 ml Ethanol behandelt. Die vereinigten alkoholischen Phasen wurden unter verminderten Druck eingeengt und noch 2 mal mit Toluol kodestelliert. Der so erhaltene Rückstand (1,58 g 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonsäure-Natriumsalz) wurde in 30 ml Toluol suspendiert und unter Argon mit 1,65 g Phosphorpentachlorid (1,1 eq.) versetzt. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde 18 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung von ungelösten Teilen abfiltriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeengt. Auf diese Weise wurde 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylchlorid als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.
Ausbeute: 520 mg (30 % d. Theorie).

Beispiel 72: (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure-methylester



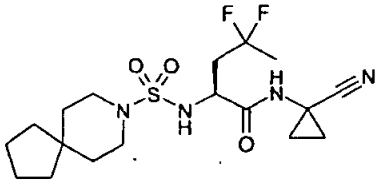
In einem Reaktionsgefäß wurden 100 mg (S)-2-Amino-4,4-difluor-pentansäure-methylester-hydrochlorid (0,49 mmol) mit 320 mg N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (3,2 eq.) in 3 ml Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min in der Mikrowelle bei 100°C behandelt. Dann wurden 128 mg 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylchlorid (1,1 eq.), gelöst in 2,5 ml Acetonitril, hinzugesetzt und die entstandene Reaktionsmischung für weitere 2,5 h in der Mikrowelle bei 100°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der erhaltene Rückstand durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure-methylester wurde als farbloses, amorphes Material erhalten.
Ausbeute: 75 mg , (41 % d. Theorie) MS ($ESI^+$): 369 . .

Beispiel 73: (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure



Die Herstellung von (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure erfolgte analog zu Beispiel 62 ausgehend von 50 mg (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure-methylester (0,14 mmol).
Ausbeute: 30 mg (62 % d. Theorie)

Beispiel 74: (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid

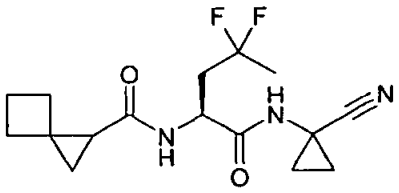
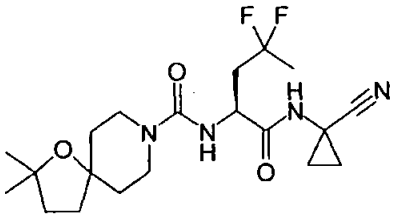
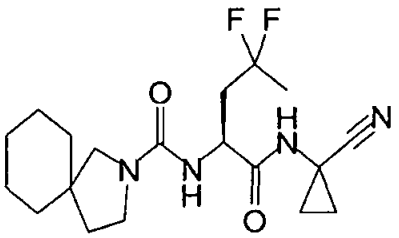
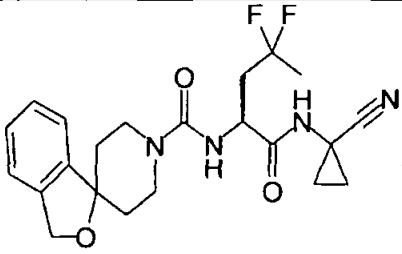
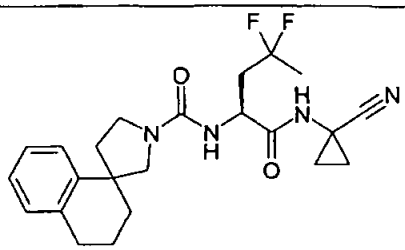


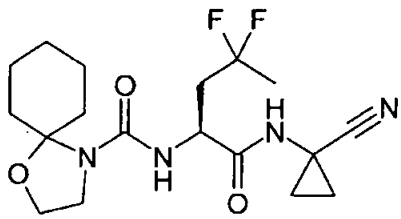
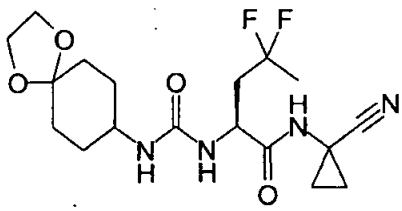
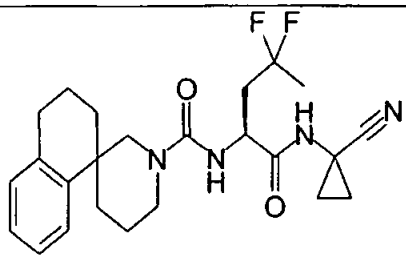
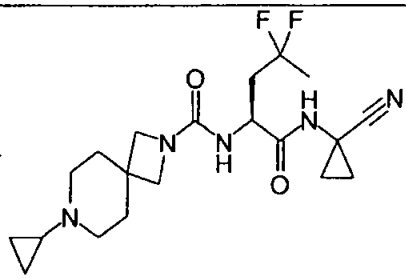
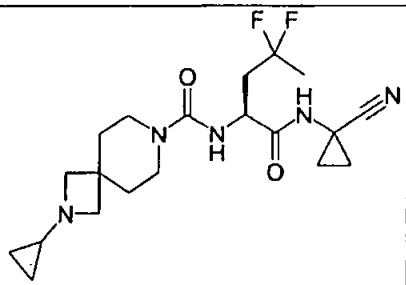
Zu einer Lösung von 30,0 mg (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (0,08 mmol) in 2 ml THF und 1 ml Dichlormethan wurden nacheinander 12,0 mg 1-Amino-cyclopropancarbonitril-Hydrochlorid (1,2 eq.), 13,8 mg HOAt (1,2 eq.), 33 µl N-Ethylmorpholin (3 eq.) und 19,5 mg EDCI (1,2 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: Acetonitril/Wasser und Zusatz von 0,05 % TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Auf diese Weise wurde (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid als farbloses, amorphes Material erhalten.
Ausbeute: 20 mg , 56 % d. Theorie.
$^1$H-NMR: 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) ;
MS (ESI$^+$): 419,1 .

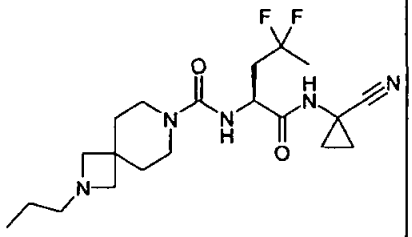
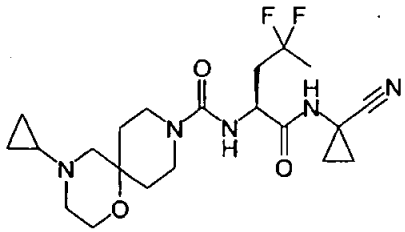
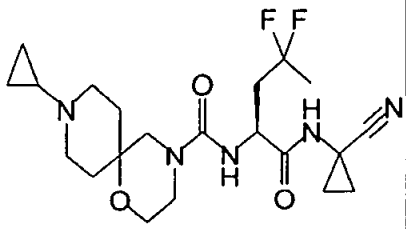
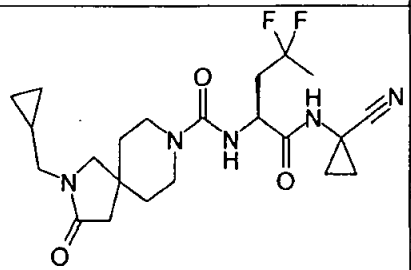
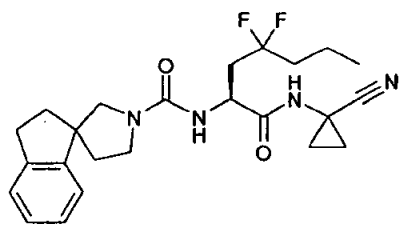
Analog zu den zuvor ausführlich beschriebenen Beispielen (Beispiele 1-35 und 58-74) wurden folgende weitere Verbindungen hergestellt.

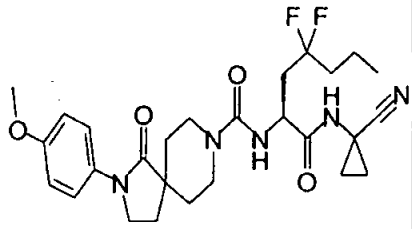
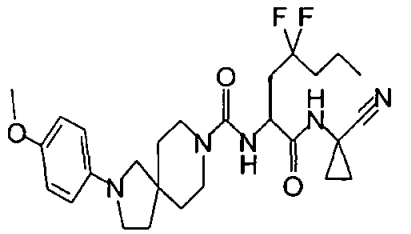
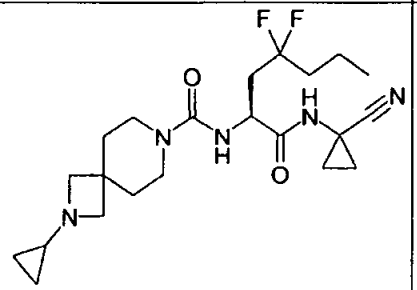
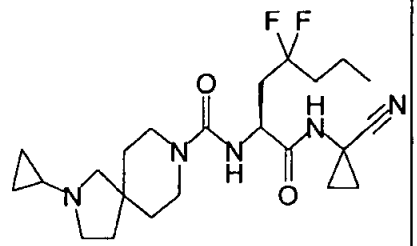
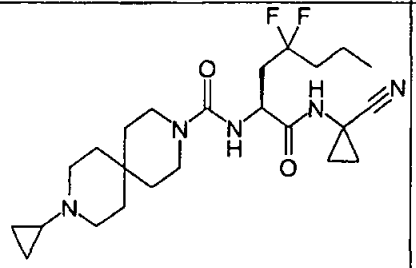
Diese weiteren Verbindungen sind in Tabelle 1b) mit zugehöriger Charakterisierung dargestellt:

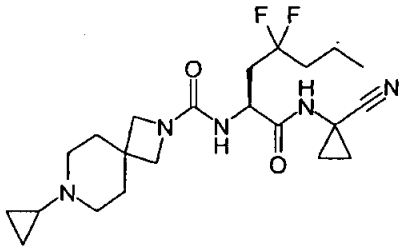
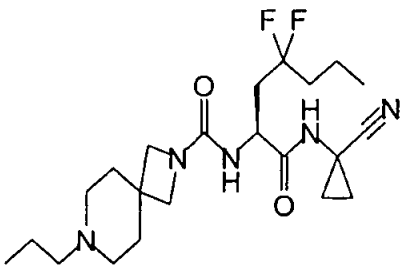
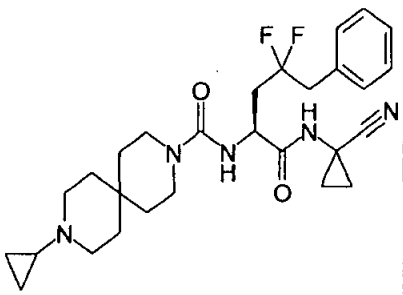
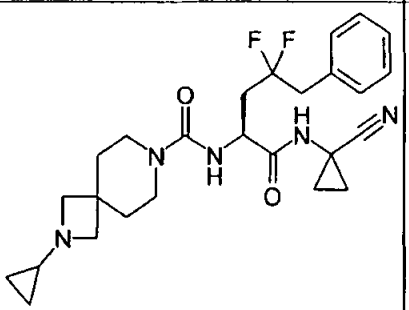
Tabelle 1b :

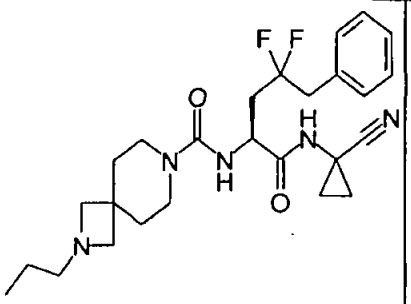
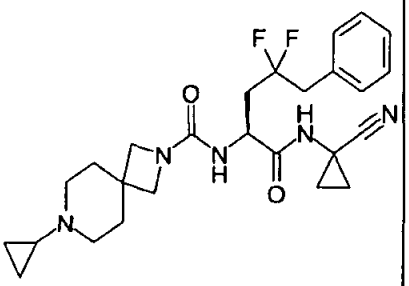
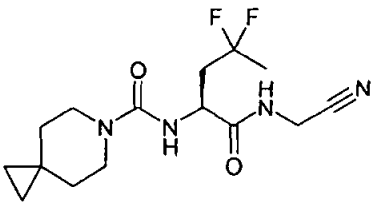
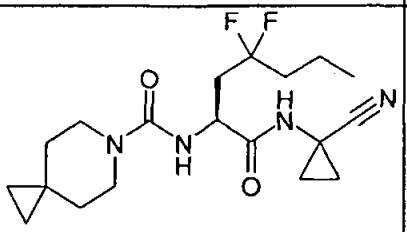
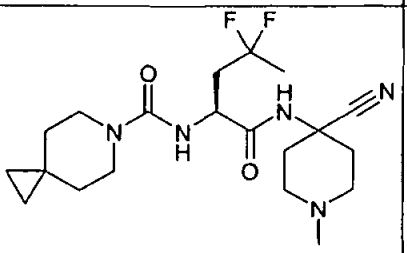
| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 75 | 325,36 |  | 326,2 | 9,03 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 4,49 (m, 1H); 1,85-2,40 (m, 9H); 1,62 (t, 3H); 1,50 (d, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,75-0,95 (m, 2H) |
| 76 | 412,48 |  | 413,1 | 8,85 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 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, 12 H); 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); 3,30-3,45 (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) |

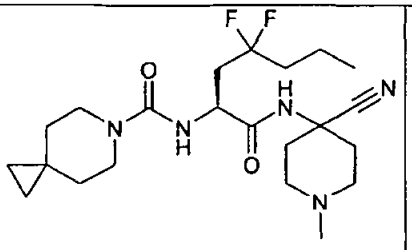
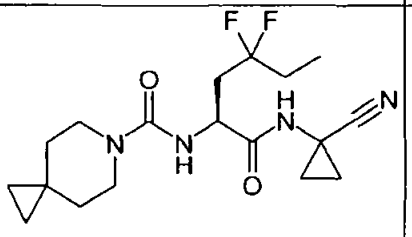
| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 80 | 384,43 |  | 385,3 | 8,85 (s,1 H); 6,35 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,90 (t, 2H); 3,50 (q, 2H); 3,30-3,40 (m, 2H); 2,20-2,40 (m, 4H); 1,38-1,65 (m, 11H); 1,10 (d, 2H) |
| 81 | 400,43 |  | 401,2 | 9,05 (s, 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,1 H); 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 | Fumarat : 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, 7 H); 1,45 (d, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,40 (d, 2H); 0,28 (d, 2H) |
| 84 | 409,48 |  | 410,3 | Fumarat: 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) |

| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 85 | 411,50 |  | 412,4 | Fumarat: 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 | TFA-Salz: 9,02 ($s_b$, 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 | TFA-Salz: 8,90 (s, 1H); 8,70 ($s_b$, 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, 1 H); 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, 3 H); 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) |

| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI$^+$) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 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$^-$) | TFA-Salz: 9,80 ($s_b$, 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 | TFA-Salz: 9,45 ($s_b$, 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$^-$) | TFA-Salz: 8,89 (s, 1H); 8,52 ($s_b$, 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 ($s_b$, 2H); 1,35-1,49 (m, 6H); 1,29 ($s_b$, 2H); 1,10 (d, 2 H); 0,90 (m, 5H); 0,82 (d, 2H) |

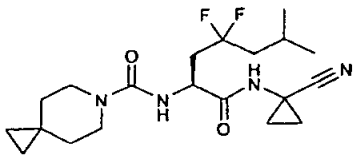
| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI$^+$) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 95 | 437,54 |  | 438,2 | TFA-Salz: 8,90 (s, 1H); 8,68 ($s_b$, 1H); 6,65 (d, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,70 (d, 1H); 3,65 (dd, 2H); 3,55 (d, 1H); 3,30-3,45 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 2,87 ($s_b$, 1H); 2,12-2,40 (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$^-$) | TFA-Salz: 9,01 ($s_b$, 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 | TFA-Salz: 8,89 (s, 1H); 8,51 ($s_b$, 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 ($s_b$, 2H); 1,38-1,48 (m, 4H); 1,28 (t, 2 H); 1,10 (dd, 2H); 0,90 (d, 2H); 0,80 (d, 2H) |
| 98 | 485,58 |  | 486,2 | TFA-Salz: 9,80 ($s_b$, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,23-7,40 (m, 5H); 6,75 (d, 1H); 4,38 (m, 1 H); 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) |

| Beispiel | Molmasse(Stammverbindung) | Struktur | MS (ESI+) | $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 99 | 487,60 |  | 488,2 | TFA-Salz: 9,80 ($s_b$, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,23-7,42 (m, 5H); 6,75 (d, 1H); 4,38 (m, 1 H); 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, 4 H); 1,10 (dd, 2H); 0,90 (t, 3H) |
| 100 | 485,58 |  | 486,2 | TFA-Salz: 8,90 (s, 1H); 8,60 ($d_b$, 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, 2 H); 3,30-3,40 (m, 4 H); 2,25 (m, 2H); 1,62 (t, 3H); 1,25(m, 4H); 0,30 (s, 4 H) |
| 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, 2 H); 1,48 (d, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,25 (m, 4H), 1,10 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), 0,30 (s, 4 H) |
| 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) |

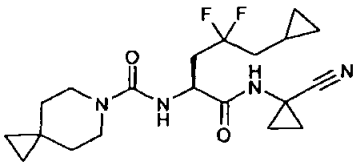
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 104 | 439,55 |  | 440,5 | 8.40 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,40 (q, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 2,18-2,35 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,78-1,94 (m, 4H); 1,42 (m, 2H);1,26 (t, 4H); 1,19 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 0,30 (s, 4H) |
| 105 | 368,43 |  | 369,4 | 8,82 (s, 1H); 6,68 (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) |

Die nachfolgenden Beispiele können in analoger Weise hergestellt werden:

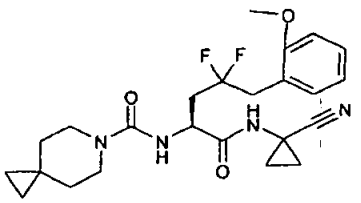
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-5-methyl-hexyl]-amid



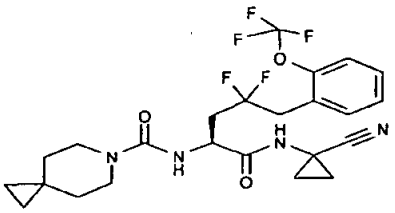
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



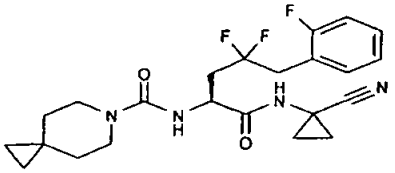
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-methoxy-phenyl)-butyl]-amid



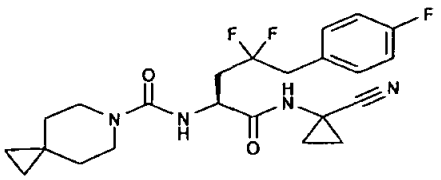
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-trifluormethoxy-phenyl)-butyl]-amid



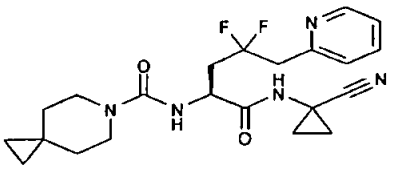
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-fluor-phenyl)-butyl]-amid



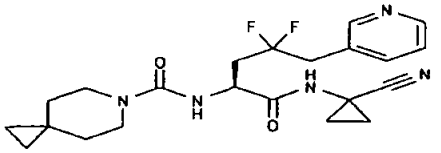
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(4-fluor-phenyl)-butyl]-amid



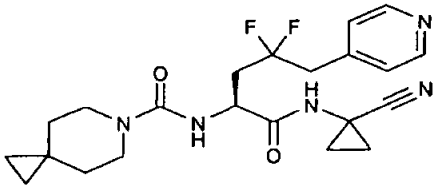
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-2-yl-butyl]-amid



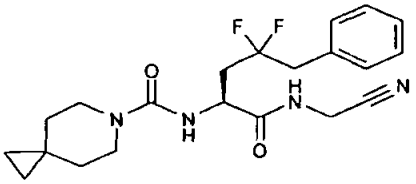
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



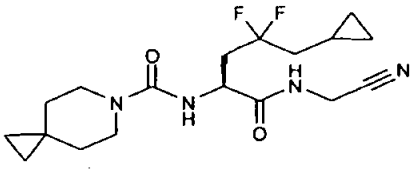
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-4-yl-butyl]-amid



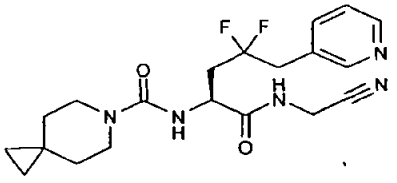
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



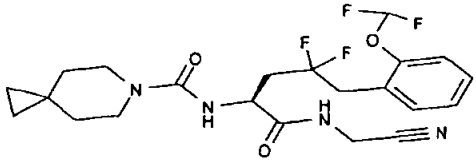
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



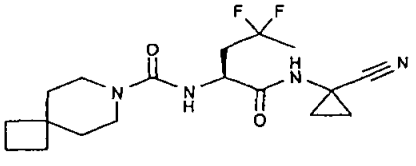
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



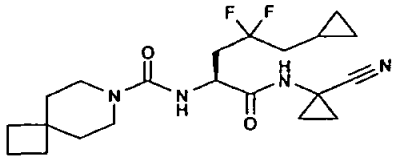
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-4-(2-difluormethoxy-phenyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



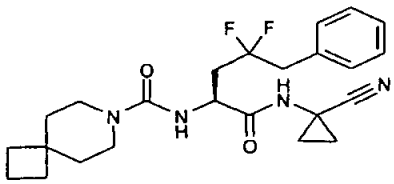
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



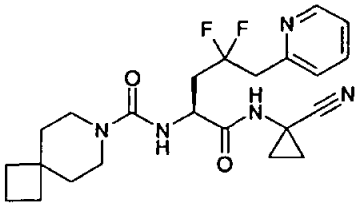
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



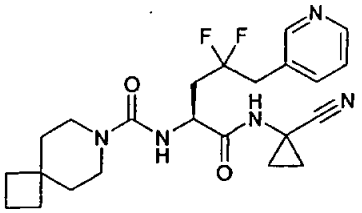
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



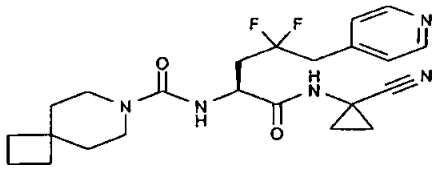
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-2-yl-butyl]-amid



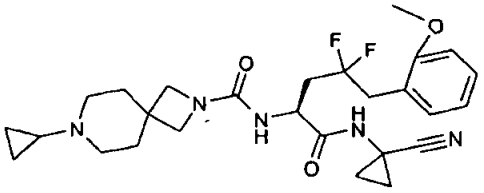
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



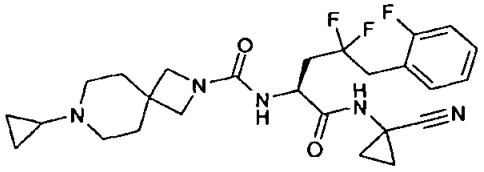
7-Aza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-4-yl-butyl]-amid



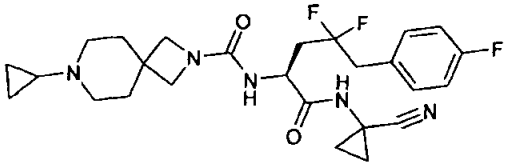
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-methoxy-phenyl)-butyl]-amid



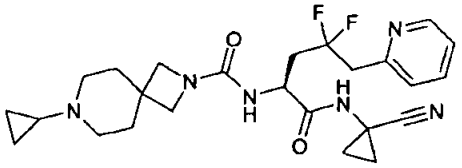
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-fluor-phenyl)-butyl]-amid



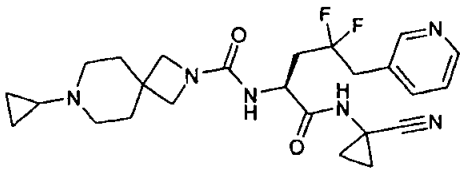
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(4-fluor-phenyl)-butyl]-amid



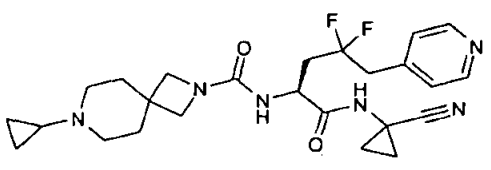
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-2-yl-butyl]-amid



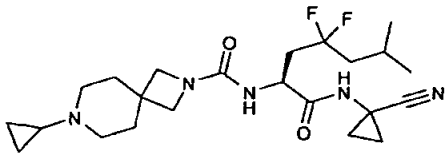
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



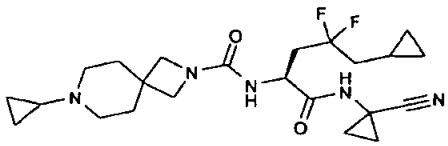
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-4-yl-butyl]-amid



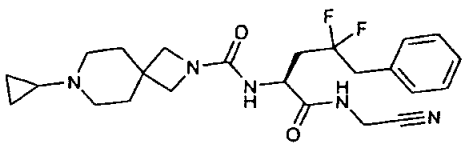
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-5-methyl-hexyl]-amid



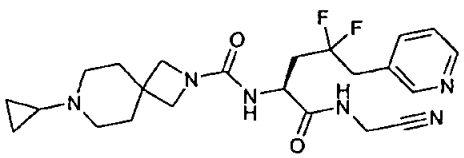
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



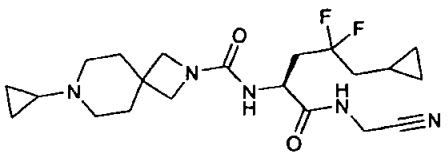
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



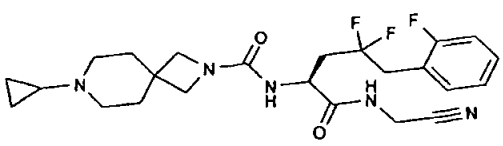
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



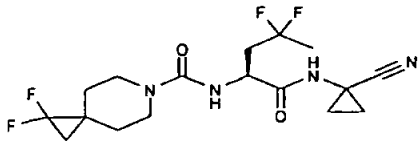
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



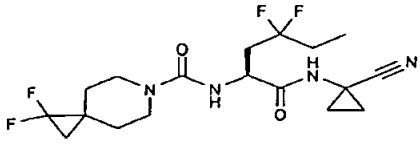
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-(2-fluor-phenyl)-butyl]-amid



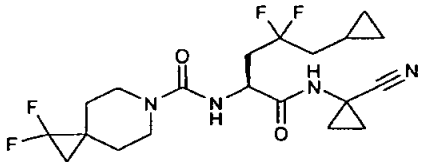
1,1-Difluor-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



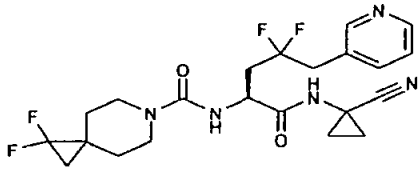
1,1-Difluor-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-pentyl]-amid



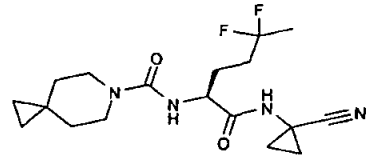
1,1-Difluor-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-4-cyclopropyl-3,3-difluor-butyl]-amid



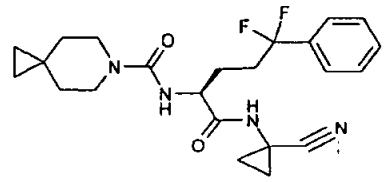
1,1-Difluor-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



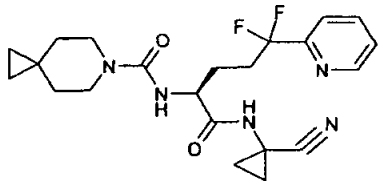
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-pentyl]-amid



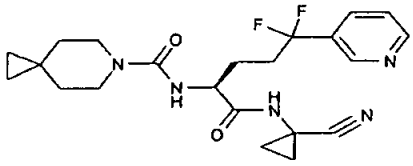
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



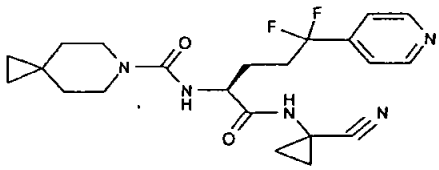
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-2-yl-butyl]-amid



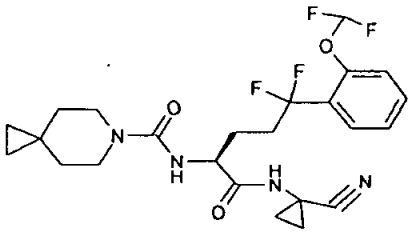
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



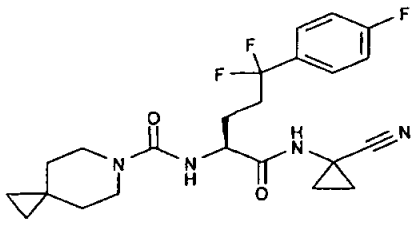
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-4-yl-butyl]-amid



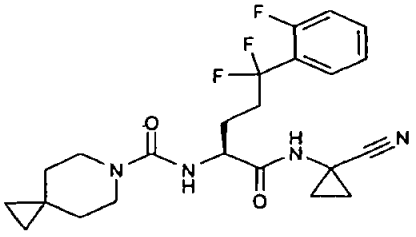
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4-(2-difluormethoxy-phenyl)-4,4-difluor-butyl]-amid



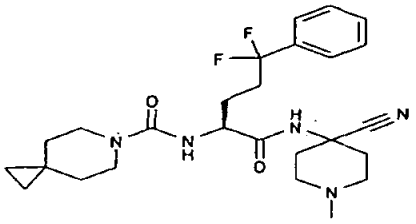
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-(4-fluor-phenyl)-butyl]-amid



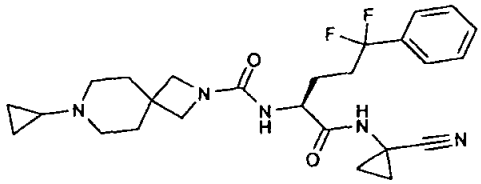
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-(2-fluor-phenyl)-butyl]-amid



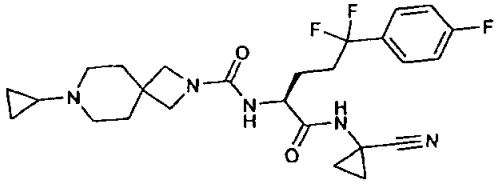
6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



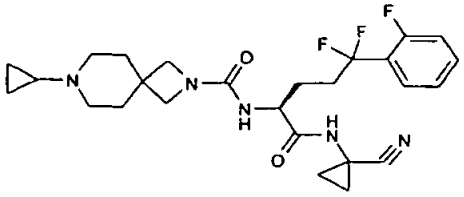
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



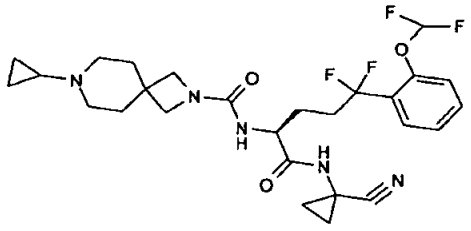
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-(4-fluor-phenyl)-butyl]-amid



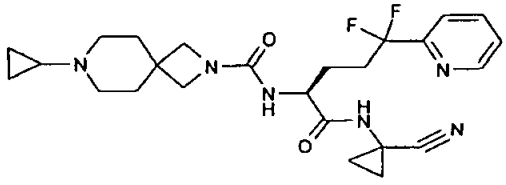
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-(2-fluor-phenyl)-butyl]-amid



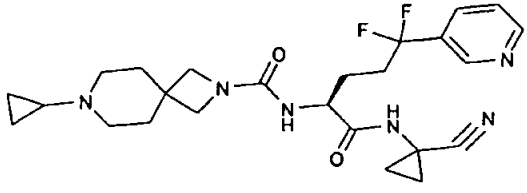
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4-(2-difluormethoxy-phenyl)-4,4-difluor-butyl]-amid



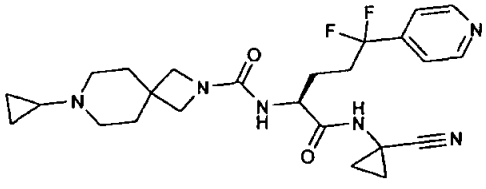
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-2-yl-butyl]-amid



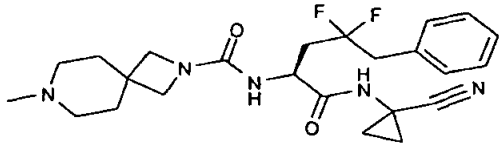
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-3-yl-butyl]-amid



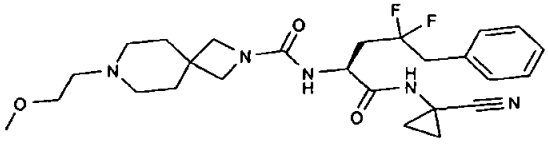
7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-4,4-difluor-4-pyridin-4-yl-butyl]-amid



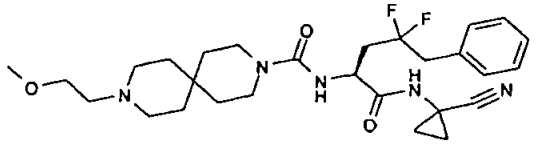
7-Methyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



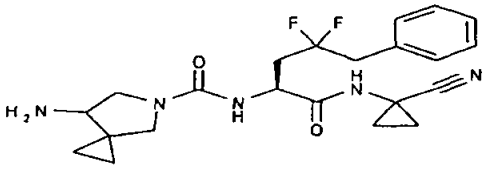
7-(2-Methoxy-ethyl)-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



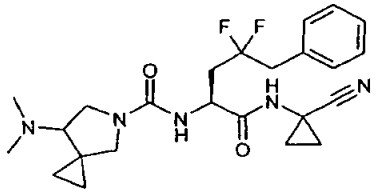
9-(2-Methoxy-ethyl)-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



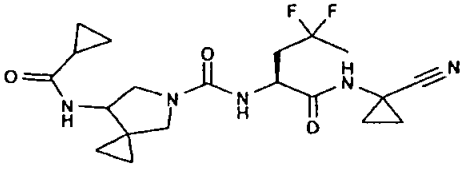
7-Amino-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



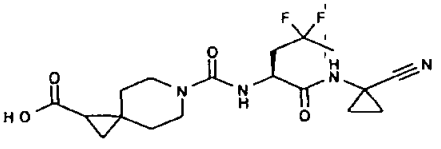
7-Dimethylamino-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



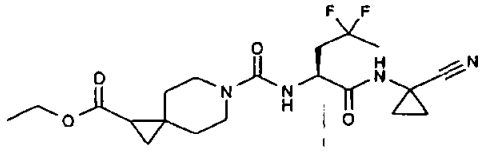
7-(Cyclopropancarbonyl-amino)-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



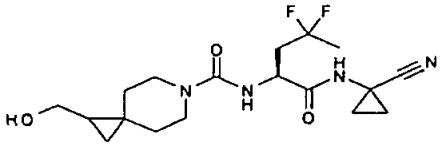
6-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butylcarbamoyl]-6-aza-spiro[2.5]octan-1-carbonsäure



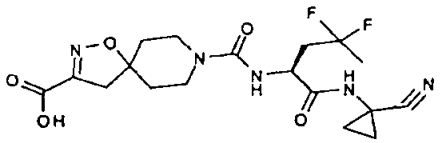
6-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butylcarbamoyl]-6-aza-spiro[2.5]octan-1-carbonsäure-ethylester



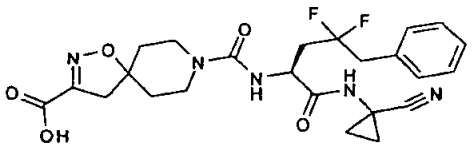
1-Hydroxymethyl-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



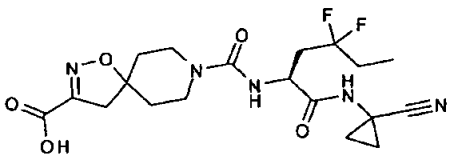
8-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butylcarbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure



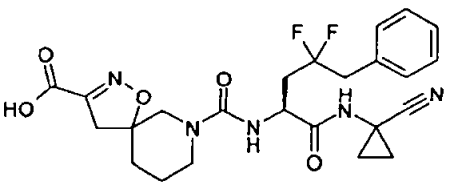
8-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butylcarbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure



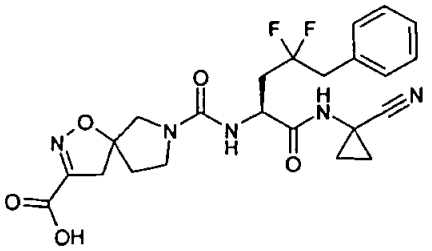
8-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-pentylcarbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure



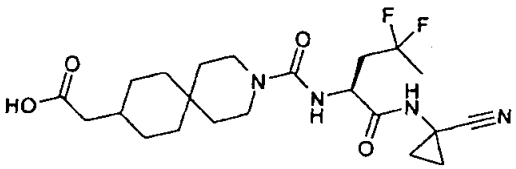
7-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butylcarbamoyl]-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure



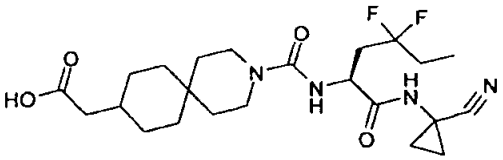
7-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butylcarbamoyl]-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-en-3-carbonsäure



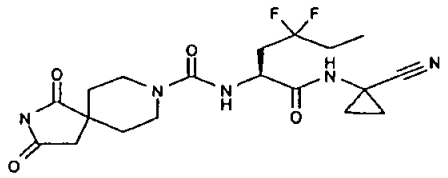
{3-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butylcarbamoyl]-3-aza-spiro[5.5]undec-9-yl}-essigsäure



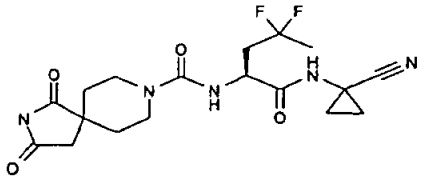
{3-[(S)-1-(1-Cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-pentylcarbamoyl]-3-aza-spiro[5.5]undec-9-yl}-essigsäure



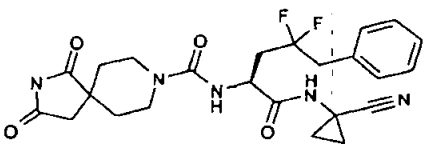
1,3-Dioxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-pentyl]-amid



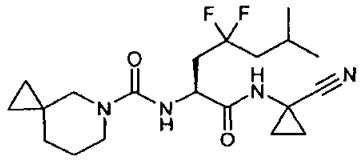
1,3-Dioxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



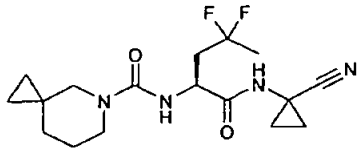
1,3-Dioxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



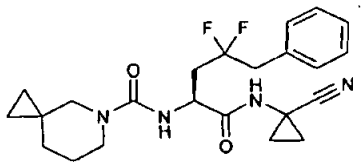
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-5-methyl-hexyl]-amid



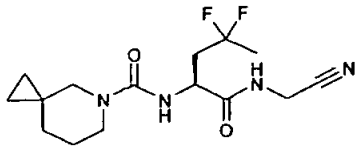
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



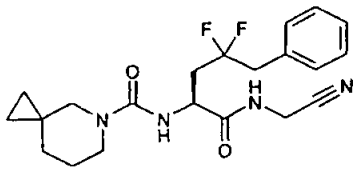
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



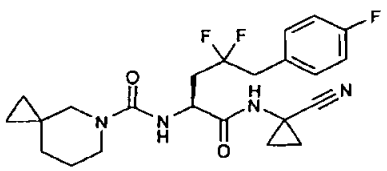
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



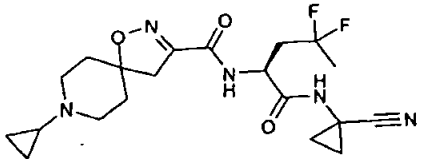
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



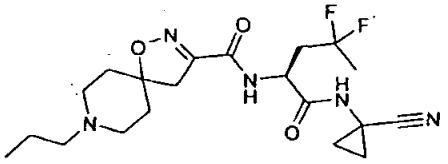
5-Aza-spiro[2.5]octan-5-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-(4-fluor-phenyl)-butyl]-amid



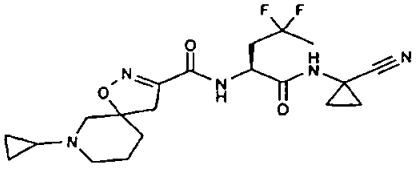
8-Cyclopropyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



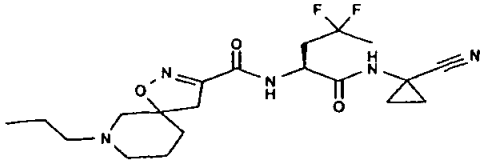
8-Propyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



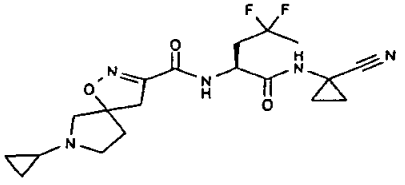
7-Cyclopropyl-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



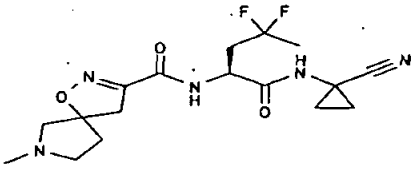
7-Propyl-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



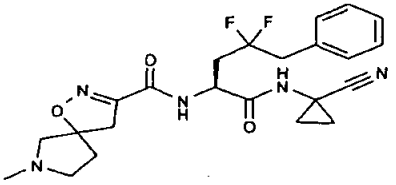
7-Cyclopropyl-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



7-Methyl-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid



7-Methyl-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-en-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid



Pharmakologische Beispiele :

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Cathepsin-B.

Dieses Protein wird als inaktives Enzym von der Fa. Sigma, Wiesbaden, Deutschland, erhalten (Katalog Nr. C8571). Das Enzym wird wie folgt aktiviert:

25 µg Enzym werden mit Acetat-Puffer auf eine Konzentration von 12,5 µg/mL verdünnt. 1 Volumenanteil Enzym wird mit 20 Volumenanteilen Cystein-Lösung versetzt und mit dem Acetat/Hepes-Puffer auf eine Konzentration von 0,11 µg/mL verdünnt und bei 37 °C für 5 Minuten inkubiert.

Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 10 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,3 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (360nm (Anregung) / 465nm (Emission)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Fluoreszenzzunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

% Hemmung = 100 - [(Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 2) / (Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 1) x 100].

Der $IC_{50}$, dies ist die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Der Acetat-Puffer enthält 0,1 mol/L Natriumacetat, 0,1 mol/L Natriumchlorid sowie 0,001% Pluronic (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) pH 4,5.

Die Cystein-Lösung enthält 0,3 mol/L Cystein in Wasser. Der Acetat/Hepes-Puffer enthält 0,15 mol/L Natriumacetat, 0,15 mol/L Hepes, 0,3 mol/L Natriumchlorid sowie 0,001% Pluronic (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) pH 6,5.

Die Enzymlösung enthält 0,11 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,3 mmol/L des fluorogenen Substrates Z-Arg-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Cathepsin-K.

Dieses Protein wird als inaktives Enzym von der Fa. Sanofi-Aventis, Frankfurt, Deutschland, erhalten. Das Enzym wird wie folgt aktiviert:

1 Volumenanteil Enzym wird mit 4 Volumenanteilen Cystein-Lösung versetzt. Anschließend wird dieses mit dem Acetat/Hepes Puffer auf eine Konzentration von 0,22 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 10 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,3 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (360nm (Anregung) / 465nm (Emission)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Fluoreszenzzunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

% Hemmung = 100 - [(Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 2) / (Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 1) x 100].

Der $IC_{50}$, die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Cystein-Lösung enthält 0,3 mol/L Cystein in Wasser. Der Acetat/Hepes-Puffer enthält 0,15 mol/L Natriumacetat, 0,15 mol/L Hepes, 0,3 mol/L Natriumchlorid sowie 0,001% Pluronic (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) pH 6,5.

Die Enzymlösung enthält 0,22 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,3 mmol/L des fluorogenen Substrates Boc-Ala-Gly-Pro-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Cathepsin-S.

Dieses Protein wird als inaktives Enzym von der Fa. R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland, erhalten (Katalog Nr. 1183-CY). Das Enzym wird wie folgt aktiviert: 5 Volumenanteile Enzym werden mit 20 Volumenanteilen Acetat-Puffer und 50 Volumenanteilen Cystein-Lösung bei 37 °C für 5 Minuten inkubiert. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 0,65 µg/mL verdünnt. Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 10 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 1,5 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,15 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (360nm (Anregung) / 465nm (Emission)). Die Enzymaktivität wird dargestellt als Fluoreszenzzunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

% Hemmung = 100 - [(Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 2) / (Fluoreszenzzunahme/Minute in Reaktion 1) x 100].

Der $IC_{50}$, dies ist die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Der Acetat-Puffer enthält 0,05 mol/L Natriumacetat, 0,1 mol/L Natriumchlorid sowie 0,001% Pluronic (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) pH 5,5.
Die Cystein-Lösung enthält 0,3 mol/L Cystein in Wasser. Der Tris/HCl-Puffer enthält 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,04 mol/L EDTA, sowie 0,001% Pluronic pH=7,5.
Die Enzymlösung enthält 0,65 µg/mL der Enzymdomäne.
Die Substratlösung enthält 0,15 mmol/L des fluorogenen Substrates Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Entsprechende Ki-Werte werden durch Anwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung erhalten:

$K_i = K_{i,app}/(1+[S]/K_M)$ ; wobei $K_{i,app} = IC_{50}$

($K_{i,app}$ ist die Konzentration der kompetitierenden Substanz, die zu einer 50 %igen Inhibition der enzymatischen Aktivität bei einer Substrat-Konzentration [S] führt)

In Tabelle 2 sind für einige repräsentative Beispiele entsprechende Inhibitionswerte in Form von Ki-Werten angegeben:

Tabelle 2:

| Beispiel | Ki [nM] Cathepsin K | Ki [nM] Cathepsin B | Ki [nM] Cathepsin 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 |

| Beispiel | Ki [nM] Cathepsin K | Ki [nM] Cathepsin B | Ki [nM] Cathepsin S |
|---|---|---|---|
| **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 |

Caco-2/TC7-Permeabilitätsbestimmungen zur Vorhersage der Absorption der erfindungsgemäßen Verbindungen: (Caco-2/TC7-Permeabilitätstest)

Es werden Caco-2/TC-7-Zellen der Firma Sanofi verwendet. Desweiteren werden HTS Multiwell-Platten (24-well, non-coated, Becton Dickinson, Oberfläche der Becton Dickinson Filter 0.3 $cm^2$) verwendet. Die Zelldichte auf den Filtern war 2 x $10^5$ /$cm^2$ und 1.3 x $10^4$ /$cm^2$ auf den T-75 flasks (Costar mit vent-cap) für das Zelllinien-Wachstum.

Die Inkubationsbedingungen sind 37 °C, 95 % Luftfeuchtigkeit, 10 % $CO_2$. Das Medium wird dreimal pro Woche gewechselt (DMEM, Glutamax I, nicht-essentielle AA, Penicillin/Streptomycin, FBS 20 %).

Permeabilitäts-Assay-Konditionen: Asymmetrische Konditionen für das Screening mit apikalem Puffer HBSS (mit 10 mM HEPES und 0.5 % BSA bei pH 6.5) und basalem Puffer HBSS (mit 10 µM HEPES und 5% BSA bei pH 7.4). Die Permeabilitäts-Experimente werden 2 h lang bei 37 °C unter Agitation durchgeführt. Die Proben werden durch LC-MS analysiert. Die Ergebnisse werden als mittlerer Papp-Wert (single point, cm/sec) (Permeabilitätskoeffizient) angegeben:

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

B2 : basolaterale Menge der zu untersuchenden Verbindung nach 2 h

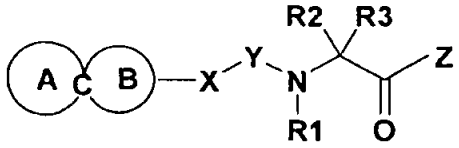
$[A_0]$ : apikale Konzentration der Test-Lösung

S : „insert area" : 0.3 $cm^2$

t : Zeit : 2 h

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,




(I)

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, und/oder Solvate oder Hydrate der Verbindung der Formel I, und/oder Prodrugs der Verbindung der Formel I, wobei

der Rest  für eine Spiroverbindung steht,

worin die Teilringe  und  jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

a) ein gesättigtes oder teilweise gesättigtes -($C_3$-$C_{11}$)-Cycloalkyl stehen, worin Cycloalkyl unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, oder

b) einen gesättigten oder teilweise gesättigten drei- bis elfgliedrigen Heterocyclus stehen, die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können und worin der Heterocyclus unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, wobei

R4 für -$NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, -$CF_3$, -$SF_5$, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S-R10, -O-$CF_3$, -Si-($CH_3$)$_3$, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S(O)-R10, -S-$CF_3$, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S(O)$_2$-R10, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-S(O)$_2$-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22,

-($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R10)-S(O)$_2$-R10, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl-R23, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-O-C(O)-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-O-C(O)-O-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-NH-C(O)-O-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-O-C(O)-N(R10)-R21, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,

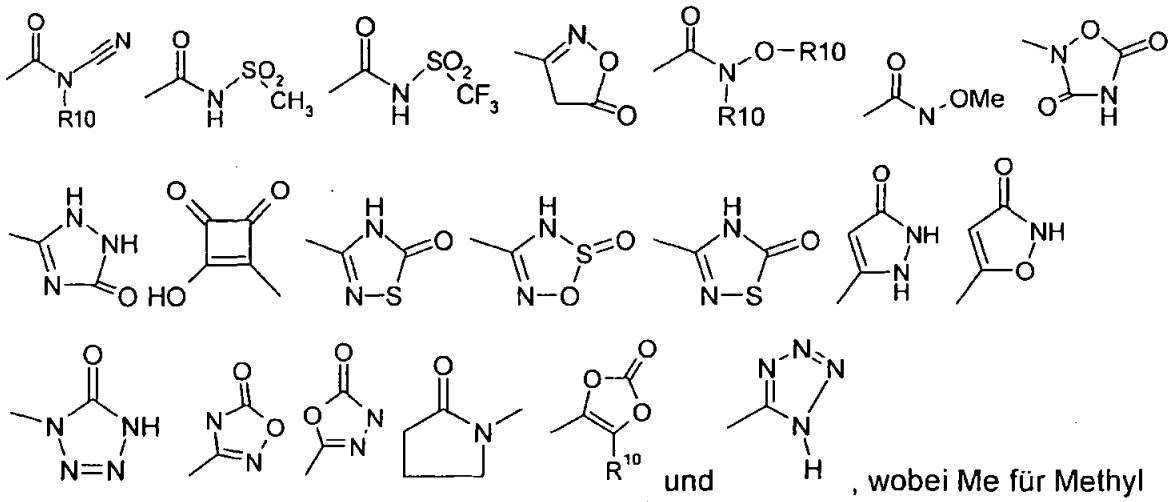
Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht, oder

zwei benachbarte R4 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus oder Phenyl, der zusammen mit dem Teilring, an den der Heterocyclus oder das Phenyl anneliert ist, ein bicyclisches System bildet,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, $-NO_2$, =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, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $-NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$, $SO_2-NH_2$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist, $-O-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist,
$-S-(C_1-C_8)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, $NH_2$, -OH, Methoxy-Rest, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert ist oder ein- bis zehnfach durch Fluor substituiert ist, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl oder $-O-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl steht,

R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22, -C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S-R10, -S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-SO_r-R10$, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, -O-R19, $-(C_1-C_8)$-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, -NH-C(O)-NH-R21, -O-C(O)-R10, $-O-CF_3$,

-($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -O-C(O)-N-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -N(R21)-C(O)-R22, -NH-C(O)-O-R10, -S-$CF_3$, Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht oder einen Rest aus der folgenden Liste darstellt



und , wobei Me für Methyl steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_0$-$C_4$)-alkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R19 und R11 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, oder

R19 und R11 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für

Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

-($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R12, -S-R12,

-($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder

-($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der heterocyclischen Ring unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)-, -O-, -S- oder –$(C(R13)(R14))_n$-, wobei n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, steht,

R7 für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl steht,

R13 und R14 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

R13 und R14 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

Y für eine kovalente Bindung, -C(O)-, -S(O)-, -S($O_2$)-, -C(NR1)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -C(=CH$NO_2$)- oder -CH($CF_3$)- steht,

R1 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R2 und R3 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_{10}$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16 oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-C(R27)(R28)(R29),

R27 für Wasserstoffatom, Halogen, -($C_1$-$C_9$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, steht,

R28 und R29 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder Halogen,

R15 für -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))- oder -N(R17)-S($O_2$)-N(R18)- steht, wobei

R17 und R18 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R16 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht,

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist, und

Z für den Rest –N(R26)-(C(R24)(R25))$_m$-CN steht, wobei

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist , -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, und

m die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

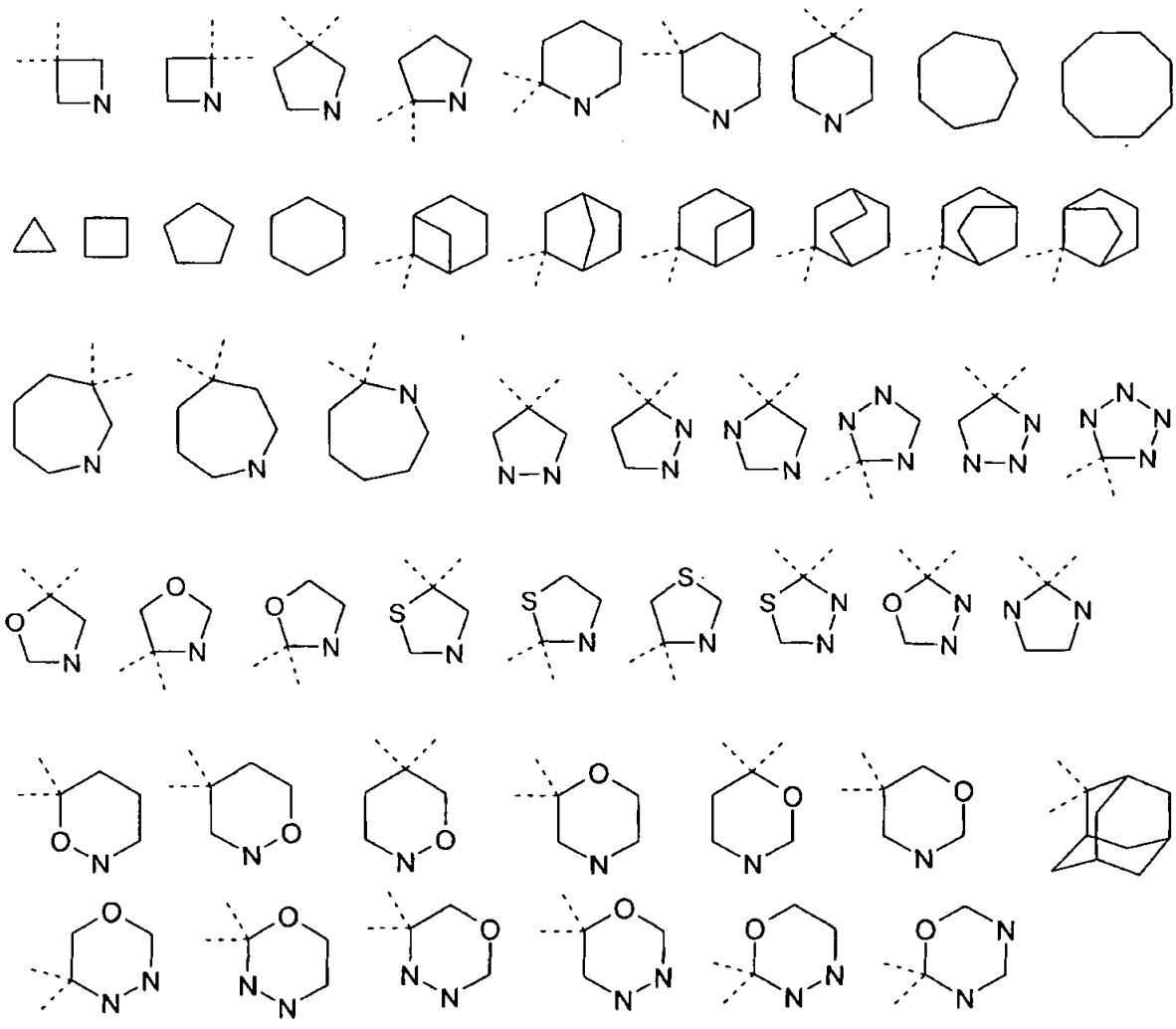
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist oder

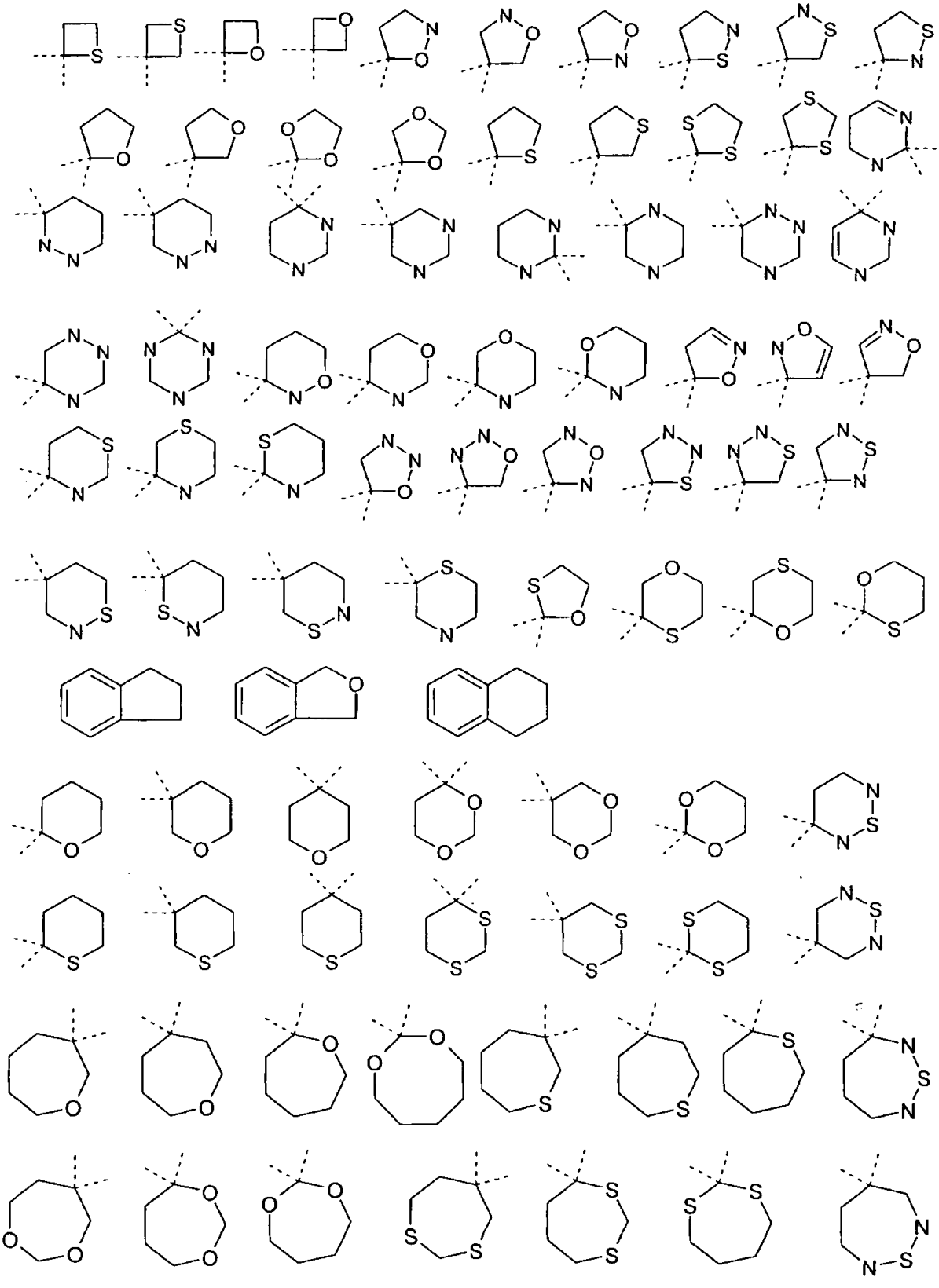
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der

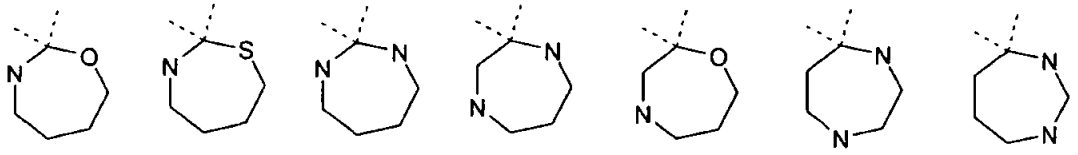
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

der Teilring  aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde

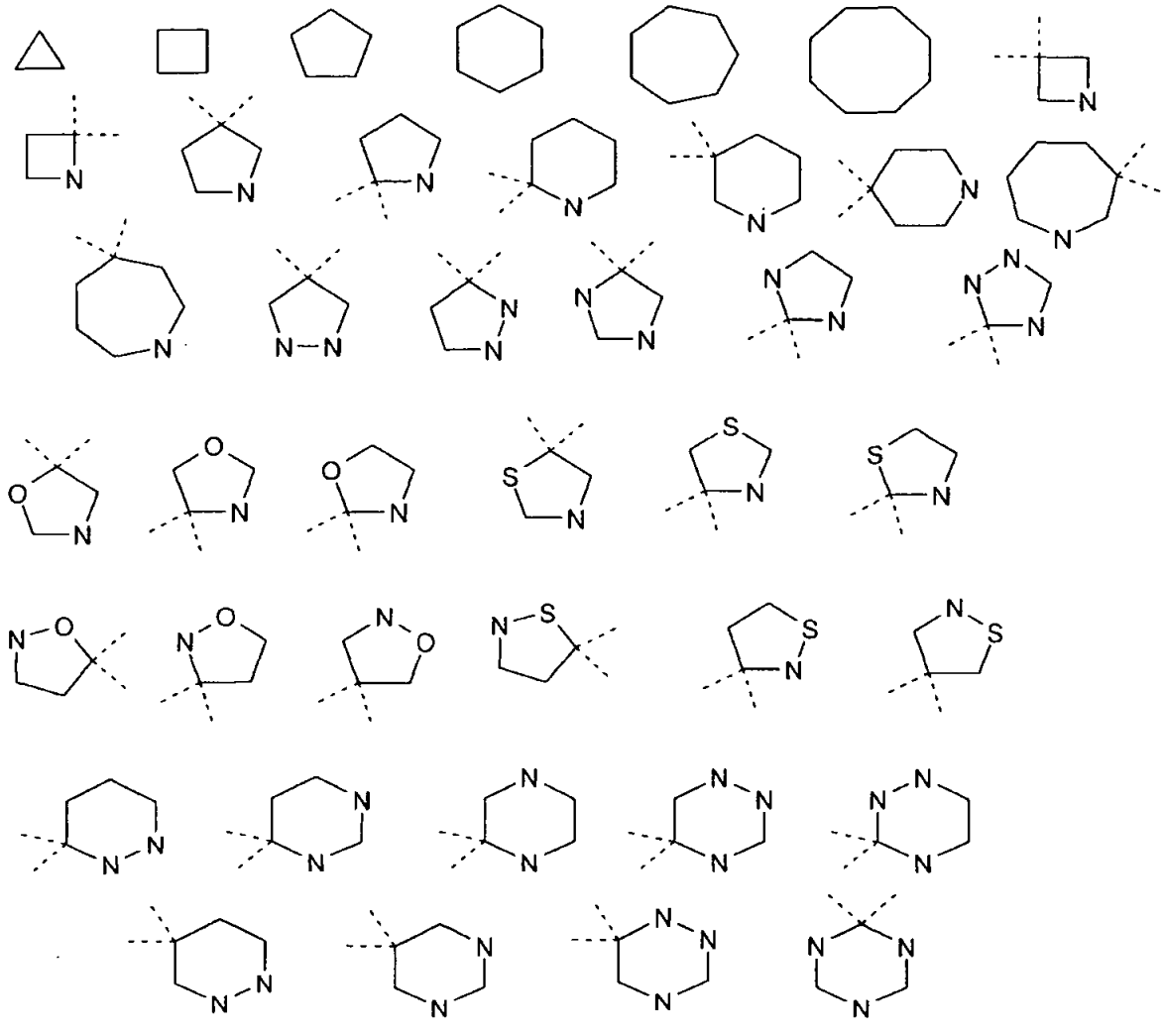


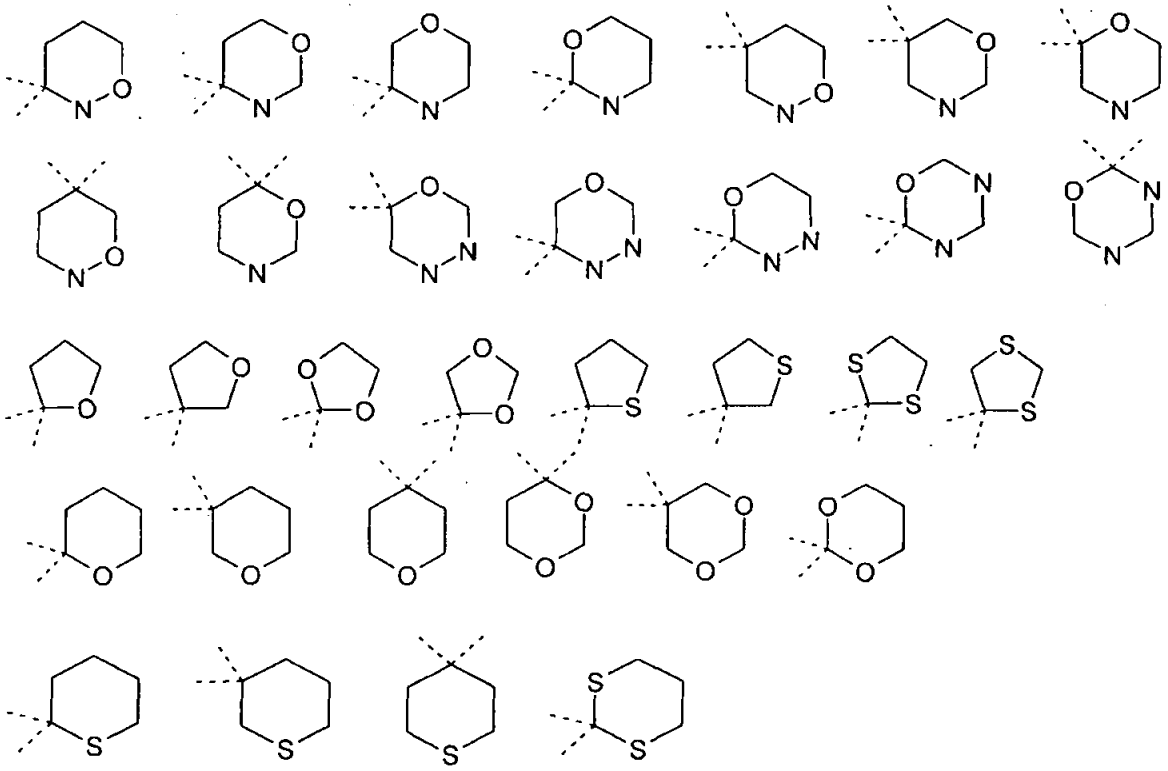




wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können oder weitere Ringsysteme ankondensiert sein können, und

worin der Teilring  aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde





wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können und die beiden Teilringe A und B unsubstituiert oder unabhängig voneinander einfach bis vierfach durch R4 substituiert sind, und die Reste X, Y, R1, R2, R3, R4 und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung aufweisen.

3. Verbindung der Formel I gemäß de Anspruch 1, wobei

die Teilringe  und  jeweils ausgewählt wurden aus Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocyclohepten, Dodecahydro-heptalen, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan, Bicyclo[2.2.2]octan, Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 4,5-

Dihydro-isothiazol, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 5,6-Dihydro-4H-[1,2]oxazin, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, [1,3]Dioxepan, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, [1,3]Dithian, [1,3]Dithiolan, Hexahydro-pyridazin, Hexahydro-pyrimidin, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,3,4]Oxadiazinan, [1,3,5]Oxadiazinan, [1,2,3]Oxadiazolidin, [1,3,4]Oxadiazolidin, 1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, [1,3]Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxepan, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrimidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrimidin, Tetrahydro-thiophen, Tetrazin, Thiadiazin, [1,2,6]Thiadiazinan, [1,3,4]Thiadiazolidin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, [1,2]Thiazinan, [1,3]Thiazinan, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, [1,2,4]Triazinan oder [1,2,4]Triazolidin, und worin die beiden Teilringe jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind, wobei

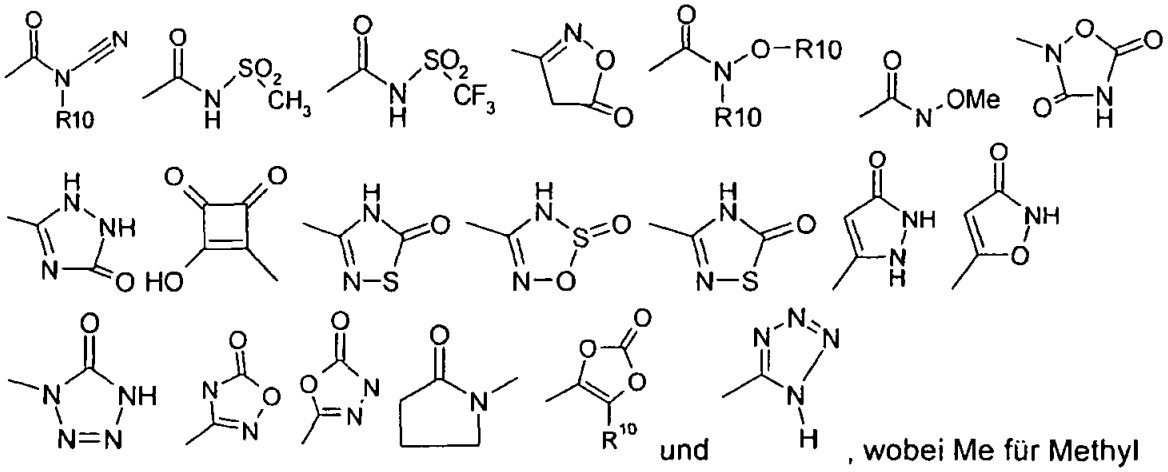
R4 für $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S-R10, $-O-CF_3$, $-Si-(CH_3)_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S(O)-R10, $-S-CF_3$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-$S(O)_2$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$S(O)_2$-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R10)-$S(O_2)$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-cycloalkyl-R23, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-N(R10)-R21,

-($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist,
-($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder
-($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und

dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, $-NO_2$, =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, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-O-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-O-(C_0-C_4)$-Alkylen–$(C_3-C_6)$-Cycloalkyl, $(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, wobei die genannten Alkylreste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $NH_2$, -OH, $-O-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert sind, steht

R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22, -C(O)-N(R21)-R22, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, $-SO_r-R10$, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_1-C_8)$-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, $-O-CF_3$, Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht oder einen Rest aus der folgenden Liste darstellt



und , wobei Me für Methyl steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-OH, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R19 und R11 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, oder

R19 und R11 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)- oder -O- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom, ($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl oder –($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für kovalente Bindung, -C(O)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -C(=CHNO$_2$)- oder -S(O$_2$)- steht,

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 und R3 sind gleich oder verschieden und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(R27)(R28)(R29) stehen,

R27 für Wasserstoffatom, Halogen, -($C_1$-$C_9$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16 steht,

R28 und R29 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder Fluor,

R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein -($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl,

R15 für -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)- oder -N(R17)-S(O$_2$)-N(R18)- steht, wobei

R17 und R18 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R16 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder

R2 und R3 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 substituiert ist, und

Z für den Rest –N(R26)-C(R24)(R25)-CN steht, wobei

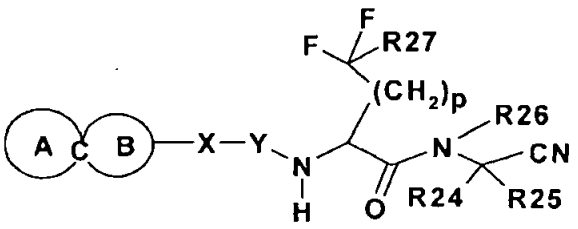
R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_1$-$C_4$)-Alkylen-R15-R16, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

4. Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 1,



(Ia)

, wobei

die Teilringe  und  jeweils aus den oben genannten Gruppen ausgewählt werden, und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind,

R4 für $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-S-R10, $-O-CF_3$, $-Si-(CH_3)_3$, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-O-C(O)-R21, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-C(O)-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-N(R10)-$S(O_2)$-R10, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl-R23, $-S-CF_3$, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-$(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, $-(C_0-C_5)$-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_4)$-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder $-(C_0-C_4)$-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinolinyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Indolinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienopyridinyl,

Thiomorpholinyl, Thiophenyl, ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht,
R8 für Halogen, Carbamimidoyl, $-NO_2$, =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, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-O-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-O-(C_0-C_4)$-Alkylen–$(C_3-C_6)$-Cycloalkyl, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, wobei die genannten Alkylreste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $NH_2$, -OH, $-O-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-CF_3$ substituiert sind, steht,
R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, $-SO_r-R10$, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_1-C_8)$-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, $-O-CF_3$ oder Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht,
R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-OH, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-O-$(C_1-C_4)$-Alkyl, $-(C_0-C_5)$-Alkyl-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_0-C_2)$-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl, Halogen oder $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl substituiert ist, oder $-(C_0-C_2)$-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl, Halogen oder $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl substituiert ist,

R11 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl stehen,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)- oder -O- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl oder -($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für -C(O)-, -C(S)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben

definiert ist und unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist,

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

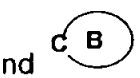
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

5. Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 4, wobei

die Teilringe  und  jeweils ausgewählt wurden aus Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocyclohepten, Dodecahydro-heptalen, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan, Bicyclo[2.2.2]octan, Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 4,5-

Dihydro-isothiazol, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 5,6-Dihydro-4H-[1,2]oxazin, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, [1,3]Dioxepan, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, [1,3]Dithian, [1,3]Dithiolan, Hexahydro-pyridazin, Hexahydro-pyrimidin, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,3,4]Oxadiazinan, [1,3,5]Oxadiazinan, [1,2,3]Oxadiazolidin, [1,3,4]Oxadiazolidin, 1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, [1,3]Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxepan, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrimidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrimidin, Tetrahydro-thiophen, Tetrazin, Thiadiazin, [1,2,6]Thiadiazinan, [1,3,4]Thiadiazolidin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, [1,2]Thiazinan, [1,3]Thiazinan, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, [1,2,4]Triazinan oder [1,2,4]Triazolidin, und worin die beiden Teilringe jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind, und die Reste X, Y, R27, p, R26, R24, R25 und R4 wie in Anspruch 4 definiert sind.

6) Verbindung der Formel Ia gemäß der Ansprüche 4 und 5, wobei

die Teilringe  und  unabhängig voneinander jeweils ausgewählt werden aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 1,3-Dioxan, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,
und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei- oder dreifach durch R4 substituiert sind,

R4 für =O, =S, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-NH-C(O)-R21, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl-R23, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, steht,

R8 für Fluor, Chlor, Brom, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

R9 für Halogen, -$NO_2$, -CN, =O, -OH, -$CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, -$SO_r$-R10, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -$S(O)_v$-N(R10)-R20, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_1$-$C_8$)-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10 oder -O-$CF_3$, steht,

R10 und R20 gleich oder verschieden sich und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl stehen,

R11 und R19 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung oder -N(R7)- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom oder –($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für -C(O)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R26 für Wasserstoffatom steht,

R27 für Wasserstoffatom, ($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Pyridyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Cycloalkylring ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Azetidin, Diazetidin, Diaziridin, Hexohydropyridazin, Hexohydropyrimidin, Imidazolidin, Morpholin, Oxadiazinan, Oxadiazolidin, Oxathianan, Oxathiolan, Oxazetidin, Oxazolidin, Oxetan, Oxirane, Piperazin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrothiopyran, Tetrazinan, Thiadiazolidin, Thiazetidin, Thiaziridin, Thiazolidine, Thietan, Thiiran, Thiomorpholin, Triazetidin, Triazinan oder Triazolidin, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

7) Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6,

wobei der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 1,3-Dioxan, 1,3-

Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,

der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Morpholin, Oxazolidin, Piperidin und Pyrrolidin, und

worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, oder dreifach durch R4 substituiert sind, wobei

R4 für -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, =O, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch F, Cl, Br oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl substituiert ist, steht,

X für eine kovalente Bindung oder -NH- steht,

Y für -C(O)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 steht,

R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, 4-F-Benzyl oder Benzyl steht,

R26 für Wasserstoffatom steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl oder Cyclobutyl-Rest, oder

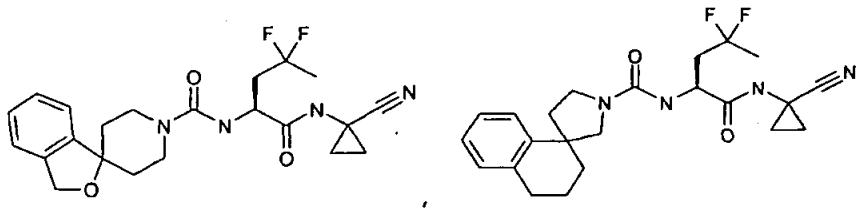
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperidin-Ring, der unsubstituiert oder durch -($C_1$-$C_4$)-Alkyl substitutiert ist.

8. Verbindung der Formel I oder Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung

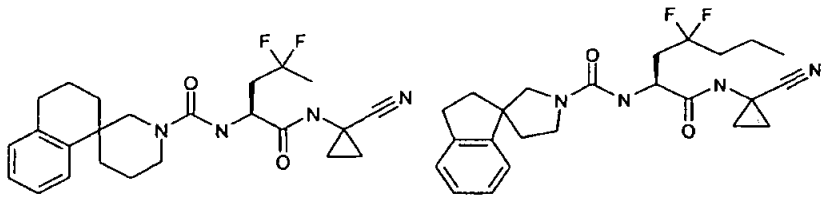
3-Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Azaspiro[5.5]undecan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorohexyl]-amid, 3-

Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorhexyl]-amid, 2-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1,5-Dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1-Oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Methyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 3,3-Dimethyl-1-oxa-5,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid, 2,4-Dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Azaspiro[4.4]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Benzyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-(4-Fluorphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methyl-butyl]-amid, 3-Phenyl-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl-methyl]-amid, 9-Butyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-amid, 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid, Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2,2-Dimethyl-1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Aza-

spiro[4.5]decan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,



1-Oxa-4-aza-spiro[4.5]decan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, (S)-2-[3-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ureido]-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid,

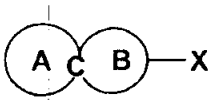


7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonane-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid, 4-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 9-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-(4-Methoxy-phenyl)-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 7-Cyclopropyl-

2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 7-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-pentyl]-amid oder 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid ist.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formeln I oder Ia und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formeln I oder Ia und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formeln I oder Ia und/oder eines Solvats oder Hydrats der Verbindung der Formeln I oder Ia, und/oder eines N-Oxids der Verbindungen der Formeln I oder Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,




(II)

wobei A und B wie in der Verbindung der Formeln I oder Ia definiert sind, mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb oder IIIc,

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/004550

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D211/66 C07D213/26 C07D231/54 C07D263/52 C07D295/215
C07D295/26 C07D317/72 C07D471/10 C07D491/10 C07D498/10
C07C237/24 A61K31/438 A61P19/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| Y | US 6 720 319 B2 (LIU WEIMIN [US] ET AL)<br>13. April 2004 (2004-04-13)<br>Seite 1<br>Spalte 13, letzter Absatz<br>Spalte 222<br>Ansprüche | 1-11 |
| Y | WO 2004/052921 A (AXYS PHARM INC [US];<br>GRAUPE MICHAEL [US]; LAU AGNES J [US];<br>LINK JOHN) 24. Juni 2004 (2004-06-24)<br>Seite 1<br>Beispiele<br>Ansprüche<br>Seite 105, Zeile 23; Anspruch 1 | 1-11 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 6. September 2007 | 14/09/2007 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Stix-Malaun, Elke |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

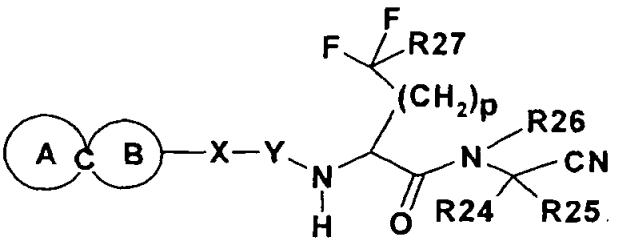
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/004550

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|
| US 6720319 B2 | 13-04-2004 | US 2003216383 A1 | 20-11-2003 |
| | | US 2004006078 A1 | 08-01-2004 |
| WO 2004052921 A | 24-06-2004 | AU 2003298740 A1 | 30-06-2004 |
| | | CA 2506114 A1 | 24-06-2004 |
| | | EP 1569954 A1 | 07-09-2005 |

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel Ia



(Ia)

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel Ia und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel Ia, und/oder Solvate oder Hydrate der Verbindung der Formel Ia, wobei

der Rest  für eine Spiroverbindung steht,

worin die Teilringe  und  jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

a) ein gesättigtes oder teilweise gesättigtes -($C_3$-$C_{11}$)-Cycloalkyl stehen, worin Cycloalkyl unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, oder

b) einen gesättigten oder teilweise gesättigten drei- bis elfgliedrigen Heterocyclus stehen, die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können und worin der Heterocyclus unverbrückt, verbrückt oder annelliert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert ist, wobei

R4 für -$NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, -$CF_3$, -$SF_5$, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-S-R10, -O-$CF_3$, -Si-($CH_3$)$_3$, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-O-C(O)-R21, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R10)-S($O_2$)-R10, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl-R23, -S-$CF_3$, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkylen-N(R10)-C(O)-R21, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinolinyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Indolinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienopyridinyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, ist und dieser Het-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R8 substituiert ist, steht,

R8 für Halogen, Carbamimidoyl, -$NO_2$, =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, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, –O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -O-($C_0$-$C_4$)-Alkylen–($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei die genannten Alkylreste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $NH_2$, -OH, -O-$CH_3$, -$SO_2$-$CH_3$ oder –$SO_2$-$CF_3$ substituiert sind, steht,

R9 für Halogen, -$NO_2$, -CN, =O, -OH, -$CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -Si-($CH_3$)$_3$, -N(R10)-S(O)$_u$-R10, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, -SO$_r$-R10, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S(O)$_v$-N(R10)-R20, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, -($C_1$-$C_8$)-Alkyl, -($C_1$-$C_8$)-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, -O-$CF_3$ oder Het, wobei Het wie oben definiert ist und

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, steht,

R10 und R20 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, -($C_0$-$C_5$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen oder -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl substituiert ist,

R11 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -($C_1$-$C_6$)-Alkyl stehen,

R12 für -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-OH, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-O-($C_1$-$C_8$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-($C_3$-$C_8$)-Cycloalkyl, -$SO_t$-R10, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -O-R12, -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und Alkylen und Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind oder -($C_0$-$C_6$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und Alkylen und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert sind,

R21 und R22 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen vier- bis achtgliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom zusätzlich noch je nach Ringgröße ein oder zwei gleiche

oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und worin der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung, -N(R7)- oder -O- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl oder -($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

Y für -C(O)-, -C(S)- oder -S($O_2$)- steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, Halogen, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder -($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist,

R26 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl steht,

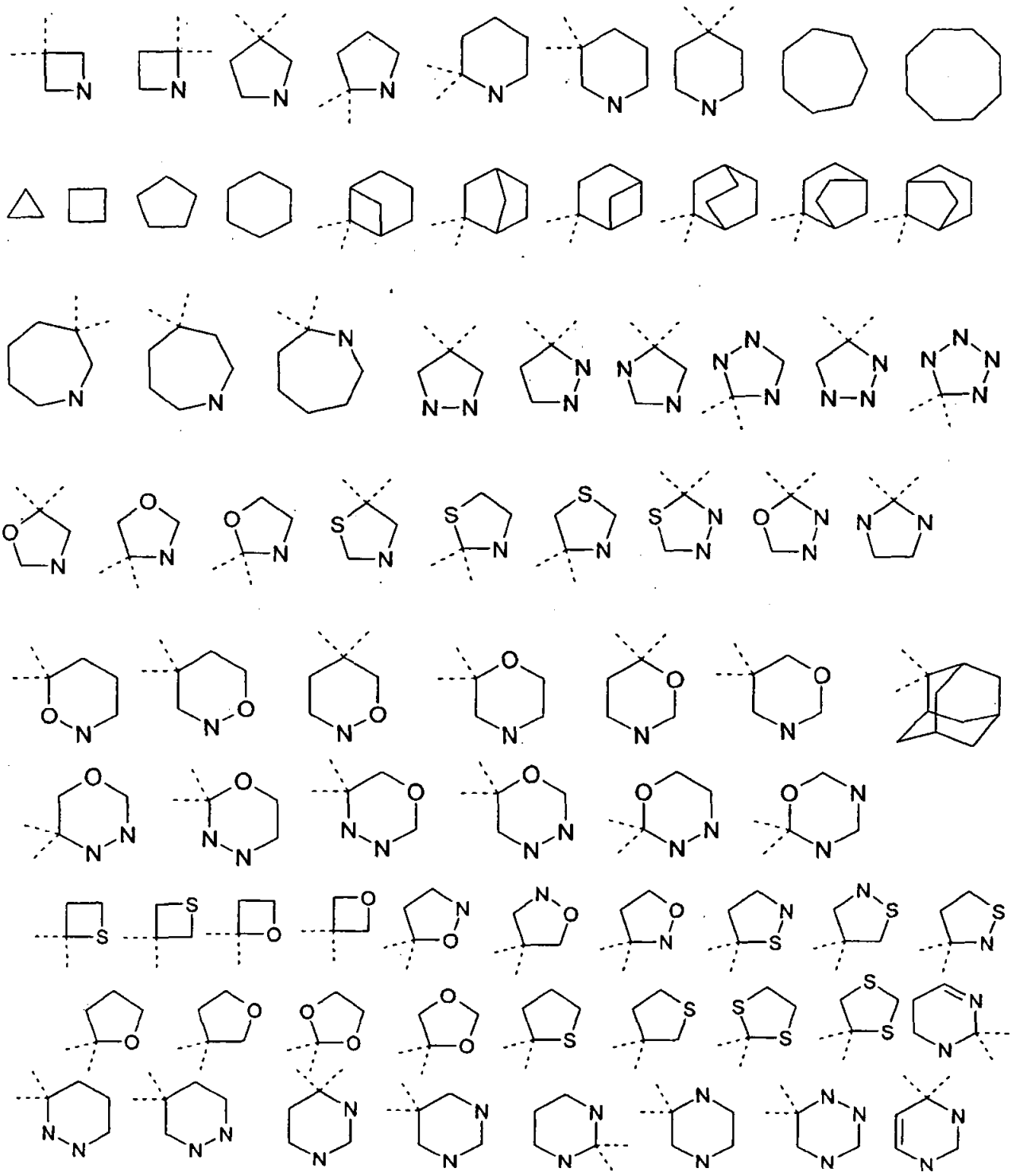
R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist,

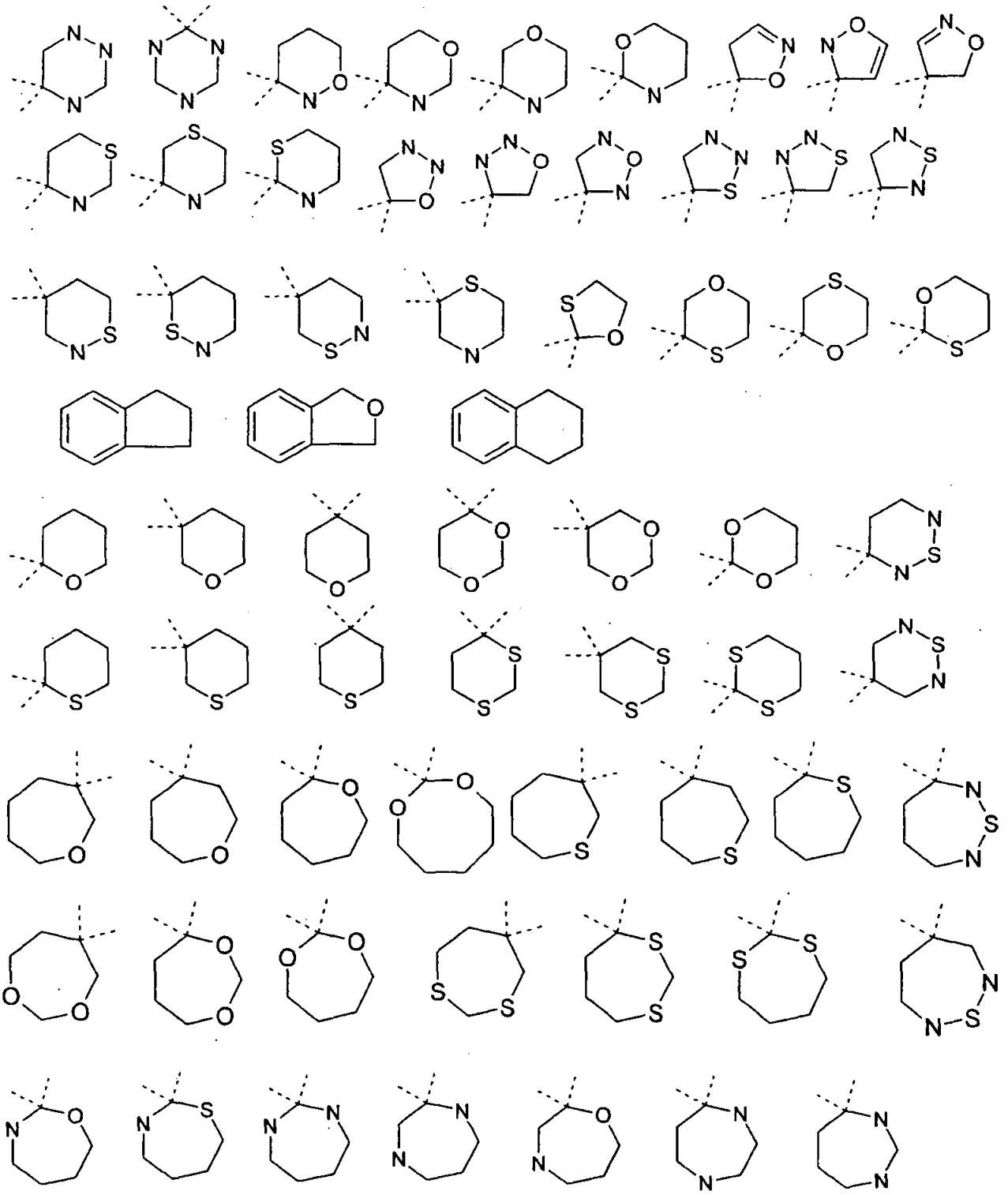
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Cycloalkylring, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

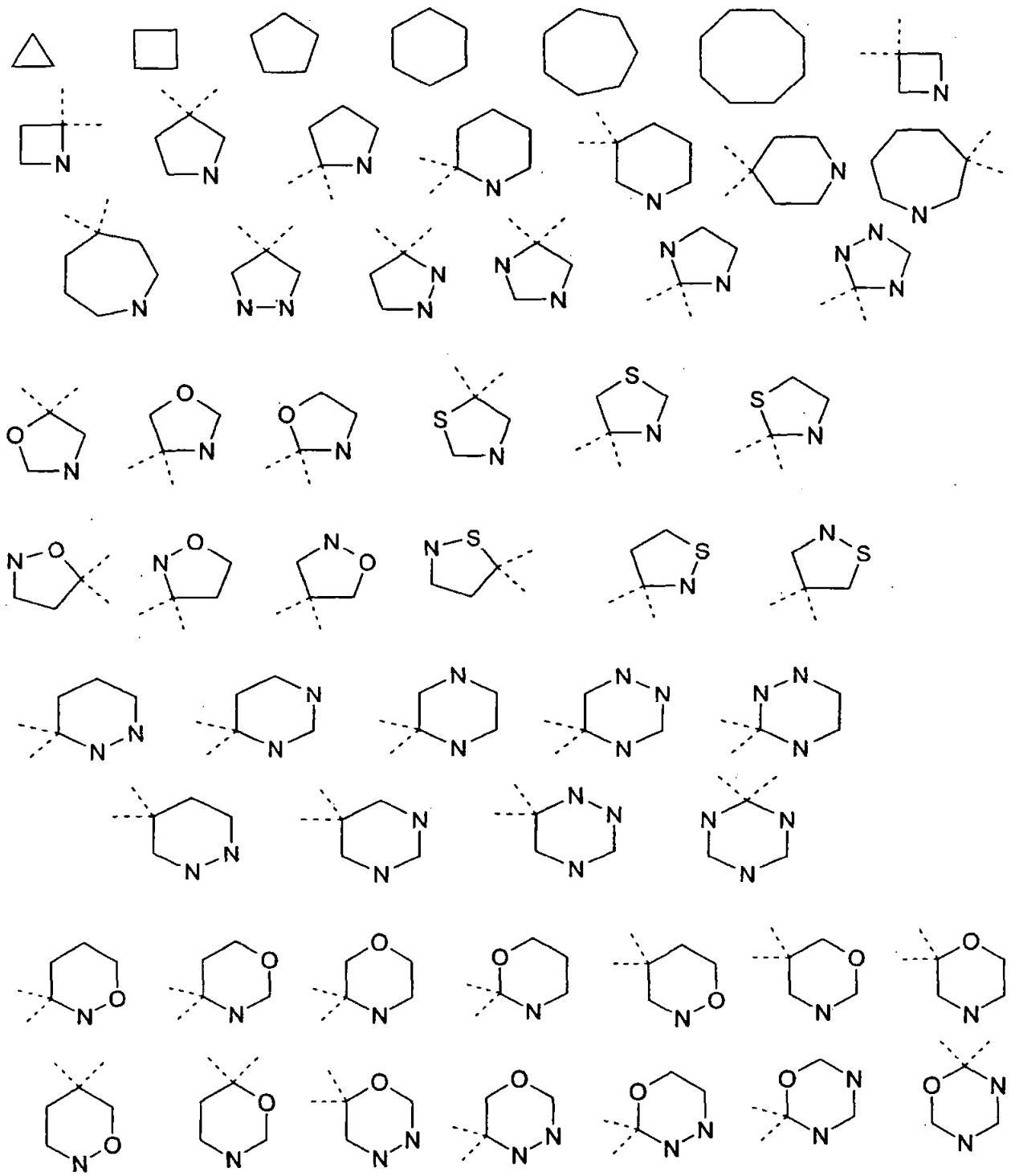
der Teilring  aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde

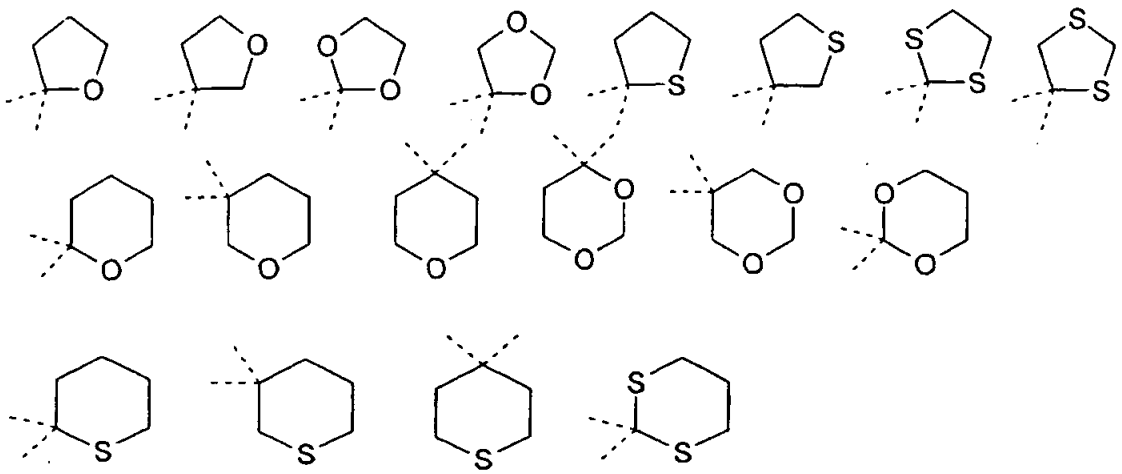




wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können oder weitere Ringsysteme ankondensiert sein können, und

worin der Teilring  aus der folgenden Gruppe ausgewählt wurde





wobei die gestrichelten Linien den jeweiligen Anknüpfungspunkt zum zweiten Teilring darstellen, Einfachbindungen in den aufgeführten Strukturen zum Teil durch Doppelbindungen ersetzt sein können und die beiden Teilringe A und B unsubstituiert oder unabhängig voneinander einfach bis vierfach durch R4 substituiert sind, und die Reste X, Y, R27, p, R26, R24, R25 und R4 wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 1, wobei

die Teilringe  und  jeweils ausgewählt wurden aus Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decalin, Decahydro-benzocycloheptен, Dodecahydro-heptalen, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[3.3.0]octan, Bicyclo[2.2.2]octan, Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Azepan, Azepin, Azetidin, Aziridin, Azirin, Azocan, Benzimidazolin, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzofuran, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 4,5-Dihydro-isothiazol, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 5,6-Dihydro-4H-[1,2]oxazin, Benzo[1,3]dioxol, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Diaziridin, Diazirin, 1,4-Diazocan, Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxazin, [1,3]Dioxepan, 1,4-Diozocan, Dioxol, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxolen, [1,3]Dithian, [1,3]Dithiolan, Hexahydro-pyridazin, Hexahydro-pyrimidin, Imidazolin, Imidazolidin, Indan, Indolin, Isoindolin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, [1,3,4]Oxadiazinan, [1,3,5]Oxadiazinan, [1,2,3]Oxadiazolidin, [1,3,4]Oxadiazolidin,

1,2-Oxa-thiepan, 1,2-Oxathiolan, [1,3]Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazinan, 1,3-Oxazinan, Oxazocane, Oxaziridin, Oxazolidin, Oxepan, Oxetan, Oxiran, Oxocane, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrimidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrimidin, Tetrahydro-thiophen, Tetrazin, Thiadiazin, [1,2,6]Thiadiazinan, [1,3,4]Thiadiazolidin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, [1,2]Thiazinan, [1,3]Thiazinan, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thietan, Thiomorpholin, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, [1,2,4]Triazinan oder [1,2,4]Triazolidin, und worin die beiden Teilringe jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, drei-, vier oder fünffach durch R4 substituiert sind, und die Reste X, Y, R27, p, R26, R24, R25 und R4 wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 1, wobei

die Teilringe  und  unabhängig voneinander jeweils ausgewählt werden aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 2,3-Dihydro-isoxazol, 2,5-Dihydro-isoxazol, 4,5-Dihydro-isoxazol, 1,3-Dioxan, Dioxolan, 1,3-Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,
und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei- oder dreifach durch R4 substituiert sind,
R4 für =O, =S, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-C(O)-O-R10, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-N(R21)-R22, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-NH-C(O)-R21, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl-R23, -($C_0$-$C_3$)-Alkylen-O-R10, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R8 substituiert ist, oder -($C_0$-$C_4$)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R9 substituiert ist, steht,
R8 für Fluor, Chlor, Brom, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl steht,

R9 für Halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-Alkylen-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, wobei u die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -S-R10, $-SO_r-R10$, wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, wobei v die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, -C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-Alkyl, $-(C_1-C_8)$-Alkoxy, Phenyl, Phenyloxy-, $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, $-(C_0-C_4)$-Alkyl-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10 oder $-O-CF_3$, steht,

R10 und R20 gleich oder verschieden sich und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$-Alkyl stehen,

R11 und R19 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$-Alkyl,

R12 für $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_1-C_6)$-Alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-Alkyl-O-$(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-Alkyl-O-$(C_1-C_8)$-Alkyl-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-Alkyl-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch –OH, -O-$(C_1-C_4)$-Alkyl oder R10 substituiert ist, steht,

R21 und R22 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$-Alkyl, -O-R12, $-(C_0-C_6)$-Alkylen-$(C_3-C_8)$-Cycloalkyl, $-SO_t-R10$, wobei t die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder $-(C_1-C_3)$-Fluoralkyl,

R23 für Wasserstoffatom, -OH oder -O-$(C_1-C_4)$-Alkyl steht,

X für eine kovalente Bindung oder -N(R7)- steht, wobei

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$-Alkyl steht,

Y für -C(O)- oder $-S(O_2)-$ steht,

p für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R26 für Wasserstoffatom steht,

R27 für Wasserstoffatom, $(C_0-C_4)$-Alkylen-$(C_3-C_6)$-Cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_0-C_2)$-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch

Halogen, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, -O-($C_1$-$C_3$)-Fluoralkyl oder -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl substitutiert ist, oder –($C_0$-$C_2$)-Alkylen-Pyridyl steht,

R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Cycloalkylring ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist,

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen drei- bis sechsgliedrigen Hetero-Cycloalkylrest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Azetidin, Diazetidin, Diaziridin, Hexohydropyridazin, Hexohydropyrimidin, Imidazolidin, Morpholin, Oxadiazinan, Oxadiazolidin, Oxathianan, Oxathiolan, Oxazetidin, Oxazolidin, Oxetan, Oxirane, Piperazin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrothiopyran, Tetrazinan, Thiadiazolidin, Thiazetidin, Thiaziridin, Thiazolidine, Thietan, Thiiran, Thiomorpholin, Triazetidin, Triazinan oder Triazolidin, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R10 oder Fluor substituiert ist.

5. Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,

wobei der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 1,3-Dioxan, 1,3-Dioxolan, Imidazolidin, Indan, Morpholin, 1,3-Oxazinan, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, und 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen,

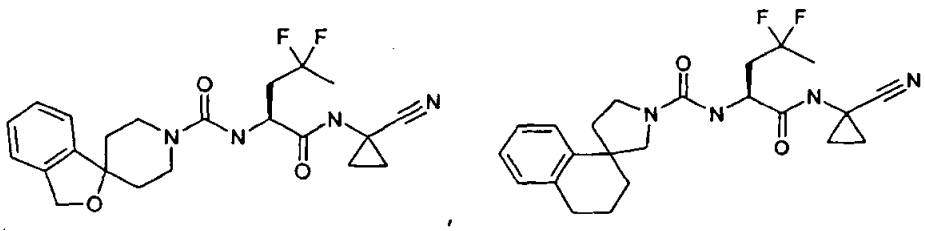
der Teilring  ausgewählt wird aus der Gruppe Azetidin, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Morpholin, Oxazolidin, Piperidin und Pyrrolidin, und worin die beiden Teilringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander je nach Ringgröße ein-, zwei-, oder dreifach durch R4 substituiert sind, wobei

R4 für -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl, =O, -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-($C_3$-$C_6$)-Cycloalkyl, -($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder -($C_0$-$C_4$)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch F, Cl, Br oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl substituiert ist, steht,

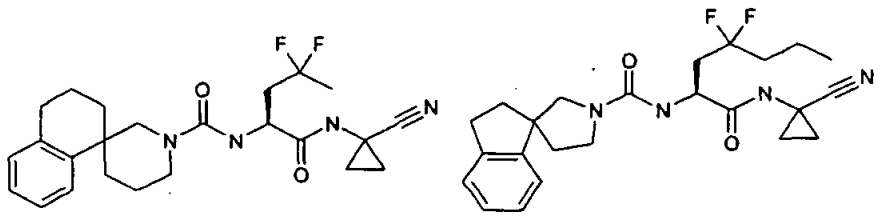
X für eine kovalente Bindung oder -NH- steht,
Y für -C(O)- oder -S($O_2$)- steht,
p für die ganze Zahl 1 steht,
R27 für Wasserstoffatom, -($C_1$-$C_6$)-Alkyl, 4-F-Benzyl oder Benzyl steht,
R26 für Wasserstoffatom steht,
R24 und R25 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl,
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl oder Cyclobutyl-Rest, oder
R24 und R25 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperidin-Ring, der unsubstituiert oder durch -($C_1$-$C_4$)-Alkyl substitutiert ist.

6. Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung 3-Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Azaspiro[5.5]undecan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorohexyl]-amid, 3-Azaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorhexyl]-amid, 2-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1,5-Dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1-Oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropy-lcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Methyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 3,3-Dimethyl-1-oxa-5,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-

amid, 2,4-Dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Azaspiro[4.4]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-Benzyl-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 2-(4-Fluorphenyl)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methyl-butyl]-amid, 3-Phenyl-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl]-amid, 8-Azaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-cyclohexyl-methyl]-amid, 9-Butyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluorbutyl]-amid, Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure-[(S)-1-(1-cyanocyclopropylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-amid, 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenylbutyl]-amid, Spiro[2.3]hexan-1-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2,2-Dimethyl-1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Aza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid,



1-Oxa-4-aza-spiro[4.5]decan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, (S)-2-[3-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ureido]-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid,

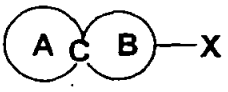


7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonane-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, (S)-2-(8-Aza-spiro[4.5]decan-8-sulfonylamino)-4,4-difluor-pentansäure (1-cyano-cyclopropyl)-amid, 4-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-9-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 9-Cyclopropyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecan-4-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure[(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-(4-Methoxy-phenyl)-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 7-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 9-Cyclopropyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclo-propylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 2-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 2-Propyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-7-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 7-Cyclopropyl-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-2-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropyl-carbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-butyl]-

amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(4-cyano-1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3,3-difluor-hexyl]-amid, 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-pentyl]-amid oder 6-Aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäure [(S)-1-(1-cyano-cyclopropylcarbamoyl)-3,3-difluor-4-phenyl-butyl]-amid ist.

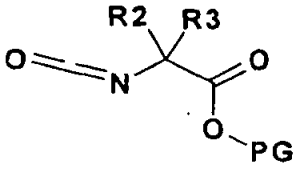
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel Ia und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel Ia und/oder eines Solvats oder Hydrats der Verbindung der Formel Ia, und/oder eines N-Oxids der Verbindungen der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,

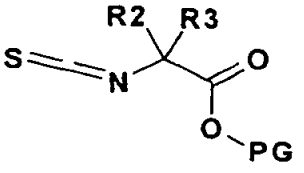


(II)

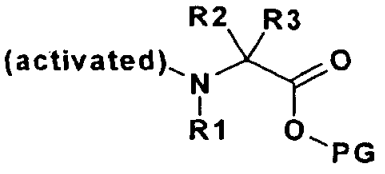
wobei A und B wie in der Verbindung der Formel Ia definiert ist, mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb oder IIIc,



(IIIa)

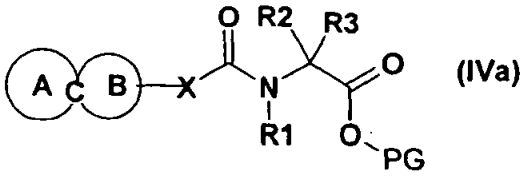


(IIIb)

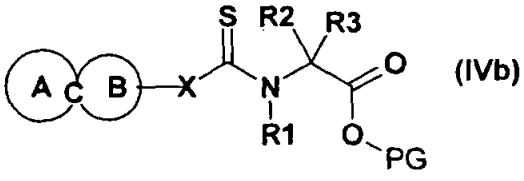


(IIIc)

wobei X, R1, R2 und R3 die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel Ia haben, PG eine Ester-Schutzgruppe bedeutet, und „activated" bedeutet, dass das Amin in einer aktivierten Form vorliegt, beispielsweise als Chlorcarbonyl-Verbindung, zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb umsetzt,



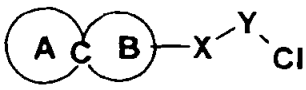
(IVa)

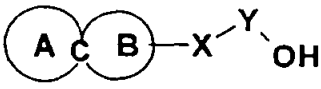


(IVb)

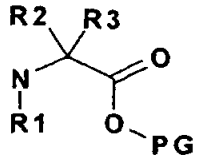
und die erhaltenen Verbindungen der Formel IVa oder IVb nach Umwandlung des Esters in die Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formel Ia umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel Va oder Vb, wobei A, B, X und Y die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel Ia haben,


(Va)

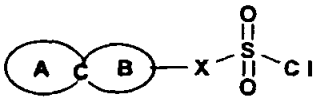

(Vb)

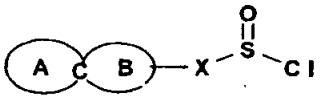
mit einer Verbindung der Formel VI, wobei R1, R2 und R3 die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel Ia haben und PG eine Ester-Schutzgruppe darstellt,


(VI)

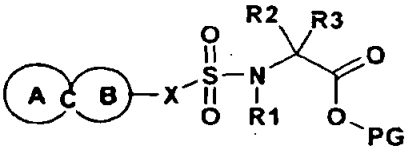
zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel IVa oder IVb nach Umwandlung der Ester-Schutzgruppe in die Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formel Ia umsetzt, oder

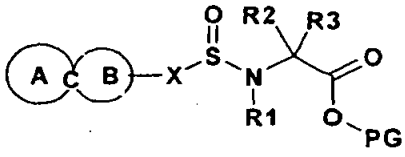
c) eine Verbindung der Formel VIIa oder VIIb, wobei A, B und X die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel Ia haben,


(VIIa)


(VIIb)

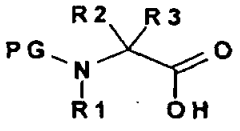
mit einer Verbindung der Formel VI,


(VIIIa)

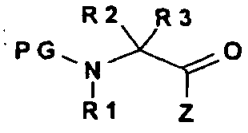

(VIIIb)

zu einer Verbindung der Formel VIIIa oder VIIIb umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel VIIIa oder VIIIb nach Umwandlung des Esters in die entsprechende Carbonsäure mit Z zur Verbindung der Formel Ia umsetzt, oder

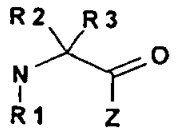
d) eine Verbindung der Formel IX


(IX)

mit einem Amin Z, wobei Z die Bedeutung wie in der Verbindung der Formel Ia hat, zu einer Verbindung der Formel X umsetzt,


(X)

und die so erhaltene Verbindung X anschließend im Sinne einer Schutzgruppenabspaltung zu einer Verbindung der Formel XI umsetzt,




(XI)

und diese Verbindung XI anschließend mit einer Verbindung Va oder Vb, wie unter b) aufgeführt, zur Verbindung der Formel Ia umsetzt, oder

e) eine nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formel Ia, oder eine geeignete Vorstufe der Formel Ia, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt, oder

f) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formel Ia entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder

g) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formel Ia, oder eine geeignete Vorstufe der Formel Ia, die aufgrund ihrer chemischen Struktur dazu befähigt ist, ein N-Oxid zu bilden, in dieses zu überführen oder im Falle des Vorliegens eines N-Oxids, dieses in das freie Amin oder das Salz eines Amins umwandelt.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch eine Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

9. Verwendung der Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie von abnormal erhöhtem Knochenabbau, Allergien, der Alzheimer´schen Krankheit, Amyloidosis, ARDS, Arterieller Thrombose, Asthma, Atheromen, Atherosklerose, autoimmun-Erkrankungen, bakteriellen Infektionen, Bronchiolitis, Cerebraler Hämorrhagie, Cerebrovaskulärer Ischämie, Chorea-Huntington, chronischen Entzündungen,

CIPD (chronischer entzündlicher demyelinisierende Polyradiculoneuropathie), Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, der Crohn´schen Krankheit, Diabetes, besonders der juvenilen Form, Emphysem, Encephalomyelitis, Endometriose, entzündlichen Atemwegserkrankungen, entzündlicher Pankreatitis, Epilepsie, Erkrankungen, die durch verstärkte Angiogenese gekennzeichnet sind, exzessiver Atemwegs-Elastolyse, Gewebsverpflanzungen, Gingivitis, Glomerulonephritis, glucocorticoid induzierter Osteoporose, Graves´ Krankheit, Guillain-Barre-Syndrom, Hashimotos Thyroiditis, Hepatitis, HIV-Infektion, Huntington-Krankheit, Hypercalcämie, IBD, Immunschwäche, Interstitieller Cystitis, Knochenbruch, Knochenverlust, Krebserkrankungen, Lupus Erythematosus, Malaria, metachromer Leukodystrophie, metastatisierender Osteogenese, Metastatisierung, Multipler Sklerose, multiplem Myelom, Muskel-Dystrophie, Myasthenia gravis, Neurodegenerativen Erkrankungen, neuropathischem Schmerz, chronische oder diabetische Neuropathie, postherpetische Neuralgie, trigeminale Neuralgie, schmerzhafte diabetische Polyneuropathie, Schmerz nach Schlaganfall, Postamputationsschmerz, myelopathischer oder radiculopathischer Schmerz, atypischer Gesichtsschmerz und Causalgie-ähnliche Syndrome, Organabstoßung bei Transplantationen, Osteoarthritis, Osteogenesis imperfecta, Osteoporose, Paget´s Krankheit, Pankreatitis, Parkinson-Krankheit, Pemphigus vulgaris, Periodontitis, Plaque-Ruptur, Pneumocystisis Carinii, Pneumonitis, Psoriasis, Restenose, Rheumatoider Arthritis, Skleroderma, systemischem Lupus erythematosus, Hirn- Traumata, Rückenmarks-Traumata, Tumorzell-Invasion, viralen Infektionen, Zahnverlust, Brustkrebs, Darmkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs, Hirntumor, Kaposi-Sarkom, B- und T-Zell-Leukämie, Lungenkrebs, Lymphknotenkrebs, Pankreas-Krebs, Prostata-Krebs und Sarkomen.

**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.

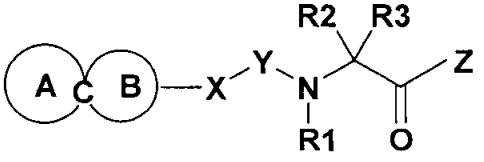
Los inhibidores de las cisteína-proteasas se conocen desde hace algún tiempo, por ejemplo, las cistatinas como inhibidores de polipéptidos endógenos. Los inhibidores de bajo peso molecular se aislaron de aspergillus por primera vez en 1981. Estos son inhibidores potentes con baja toxicidad, pero además 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.

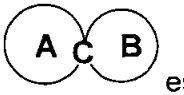
En un esfuerzo por encontrar compuestos eficaces para tratar trastornos producidos directa o indirectamente por cisteína catepsinas, ahora se ha encontrado que los compuestos espiránicos de la invención, nitrilos espirocíclicos, son inhibidores fuertes de la cisteína catepsinas, en particular de la catepsina 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.

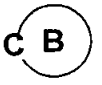
La invención, por tanto, se refiere a un compuesto de fórmula I




(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),

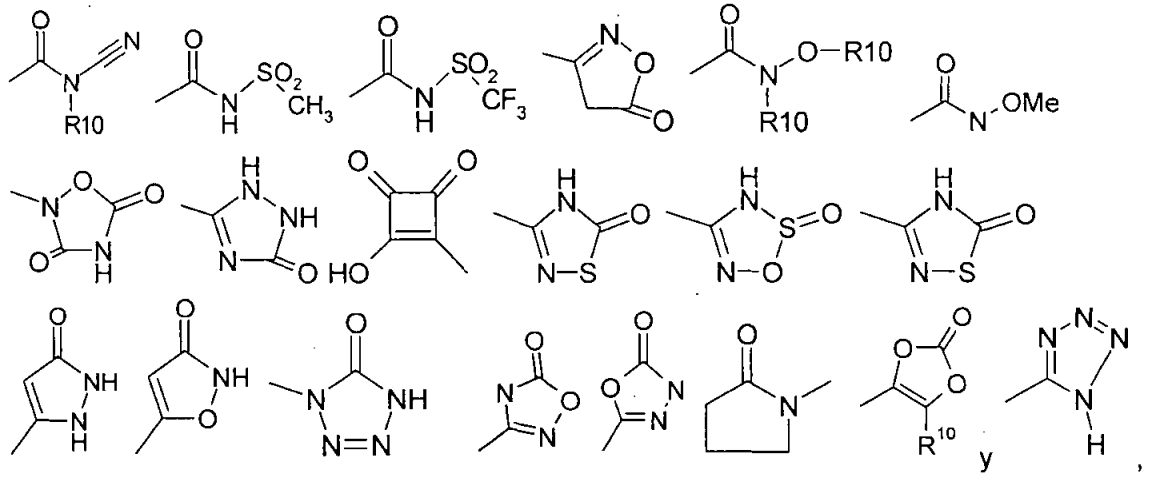
isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, 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 tri-sustituido 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 deca-sustituido 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 deca-sustituido 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 deca-sustituido 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-($C_3$-$C_6$),

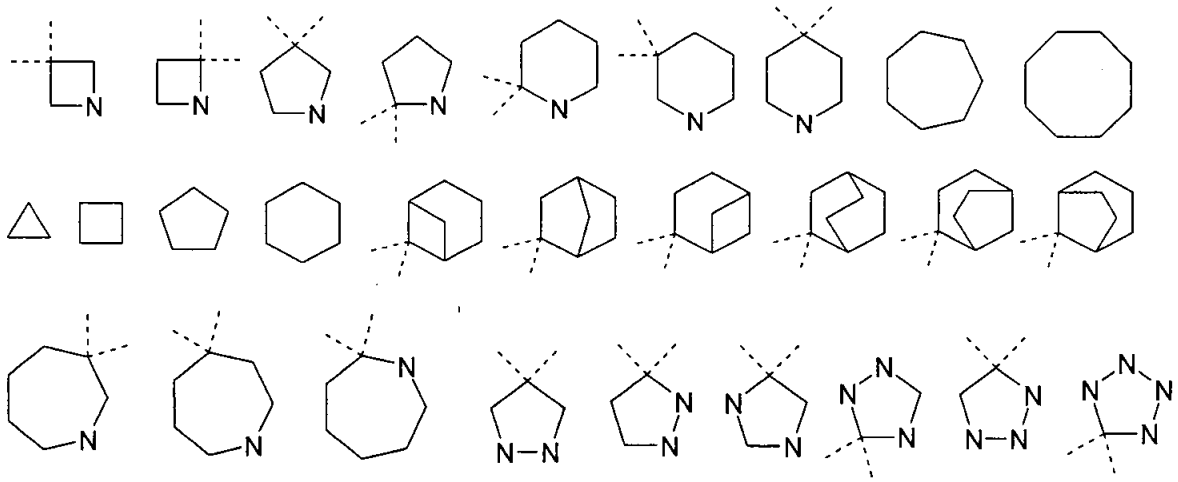
R24 y R25 son iguales o diferentes y son de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquilen-($C_1$-$C_4$)-R15-R16, -alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está 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,

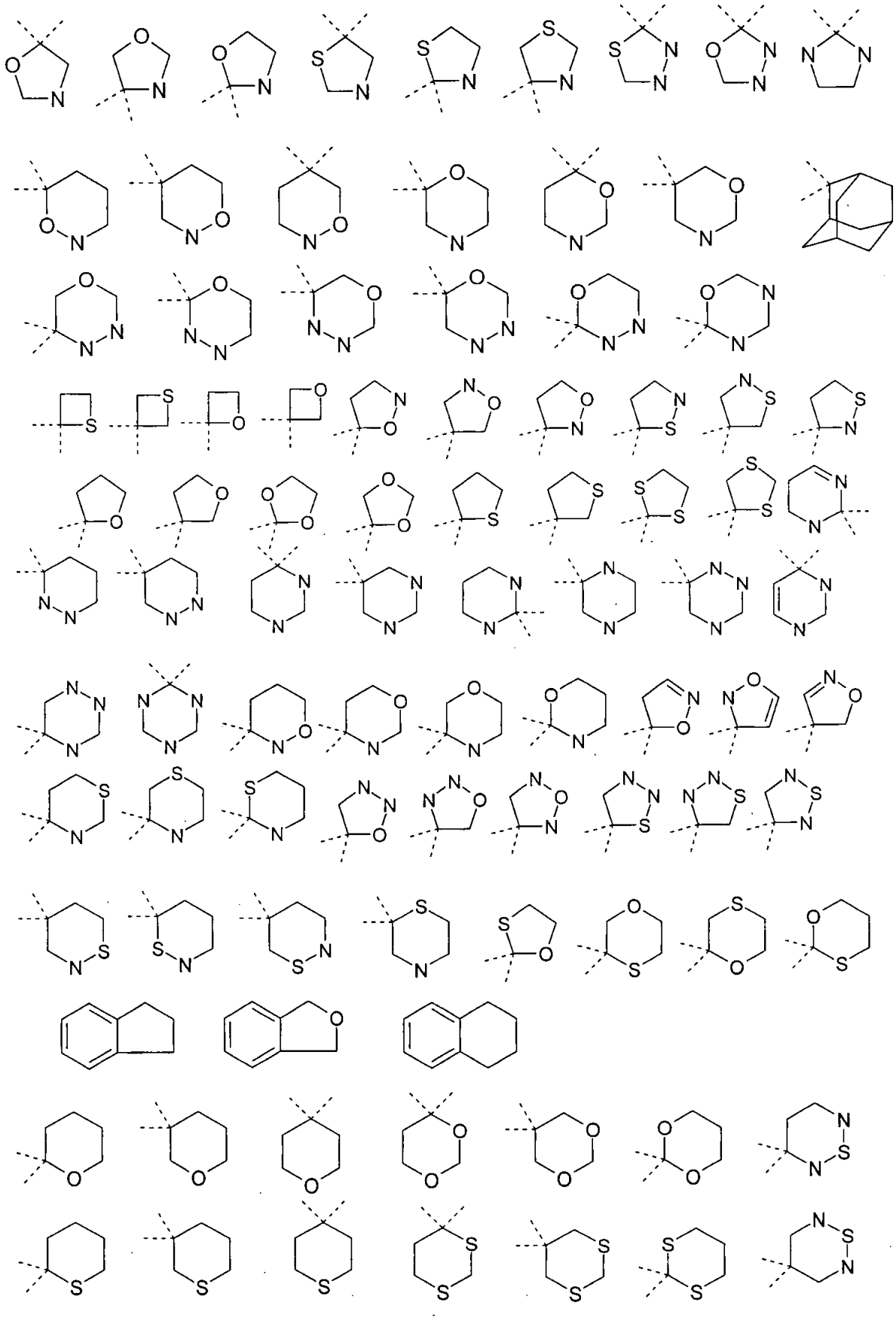
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor, o

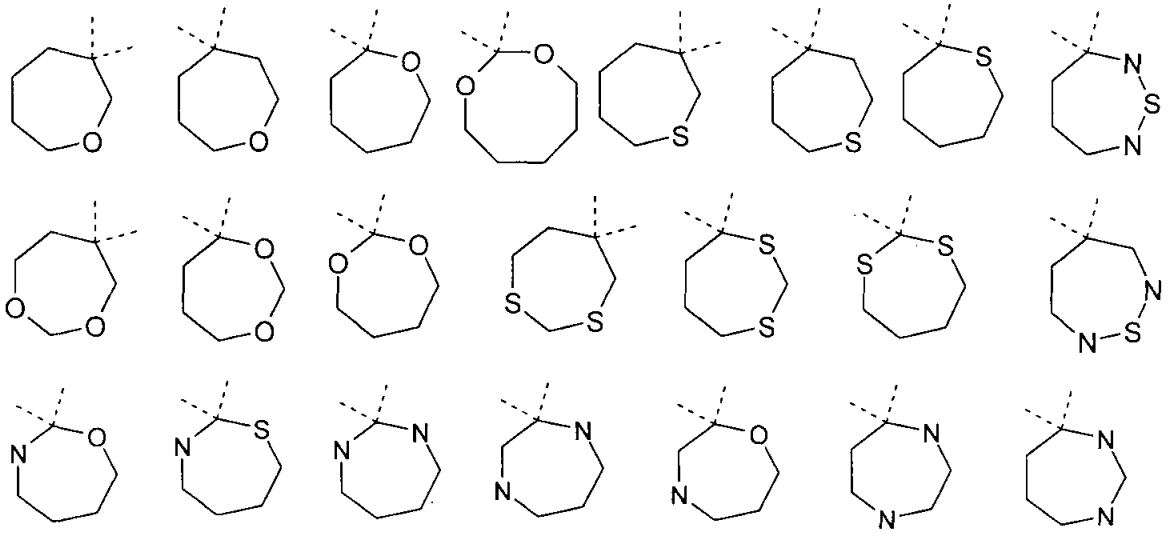
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

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

se ha seleccionado del siguiente grupo

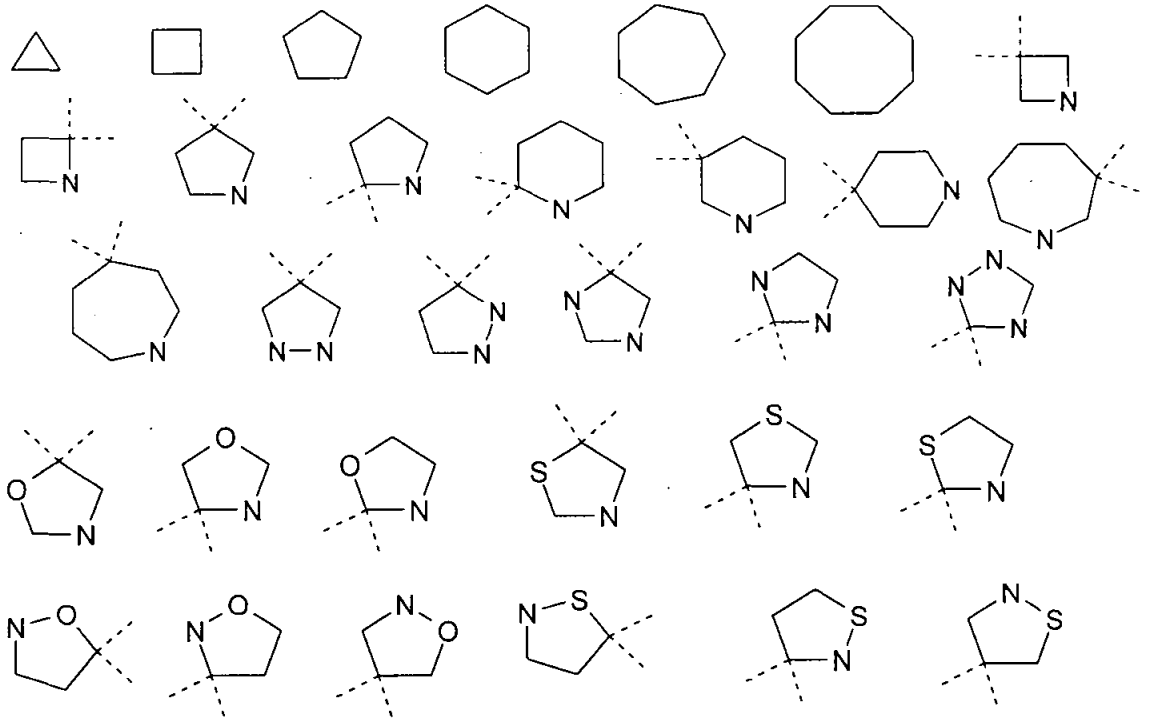


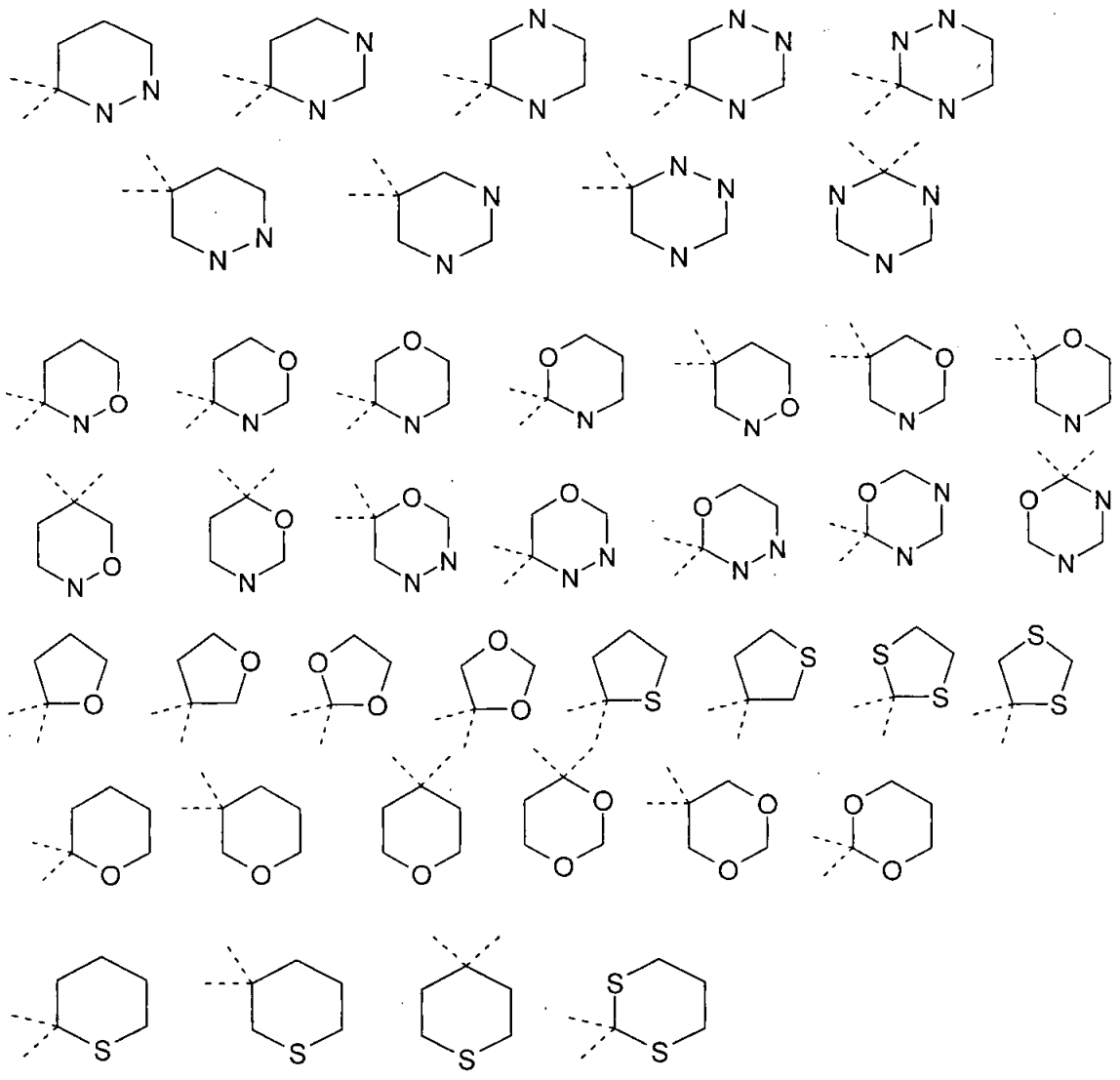




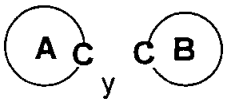
en los que las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, o se pueden condensar a los mismos sistemas anulares adicionales, y

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  se han seleccionado en cada caso 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 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

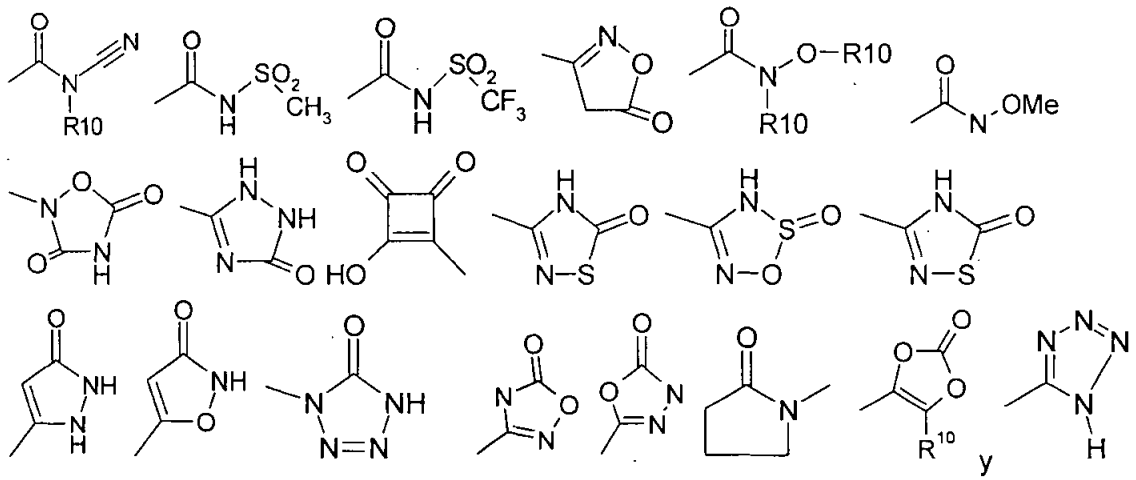
R4 es $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -alquilen-$(C_0-C_3)$-S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, -O-$CF_3$, -alquilen-$(C_0-C_3)$-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-$(C_0-C_3)$-C(O)-R10, -alquilen-$(C_0-C_3)$-C(O)-O-R10, -alquilen-$(C_0-C_3)$-S(O)-R10, -S-$CF_3$, -alquilen-$(C_0-C_3)$-$S(O)_2$-R10, -alquilen-$(C_0-C_5)$-$S(O)_2$-N(R21)-R22, -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, 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-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



y

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-($C_3$-$C_6$),

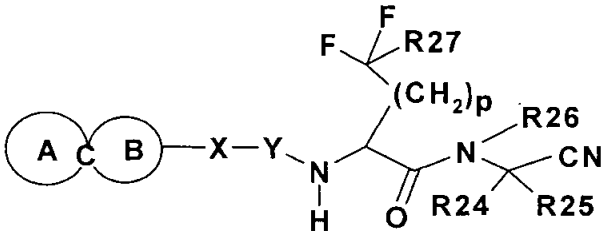
R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o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

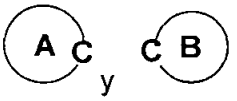
R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

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-($C_1$-$C_6$),

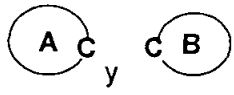
R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_4$) o -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$),

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.

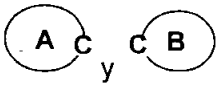
5) La invención además proporciona el compuesto de la fórmula Ia, en la que

los subanillos 

se ha seleccionado cada uno de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalina, 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 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,

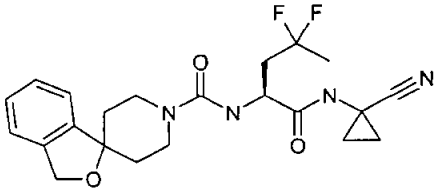
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]espiro[2.3]hexano-1-carboxamida,

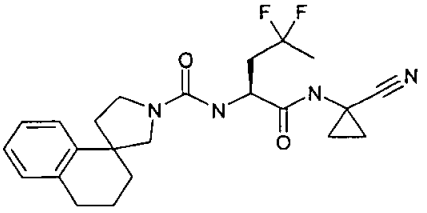
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

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,

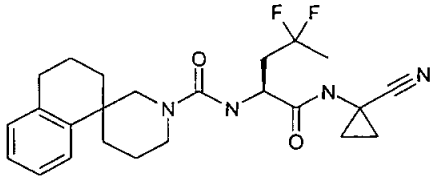




N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decano-4-carboxamida,

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,

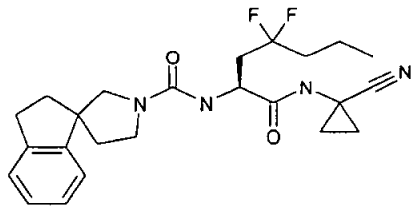
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida,

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.

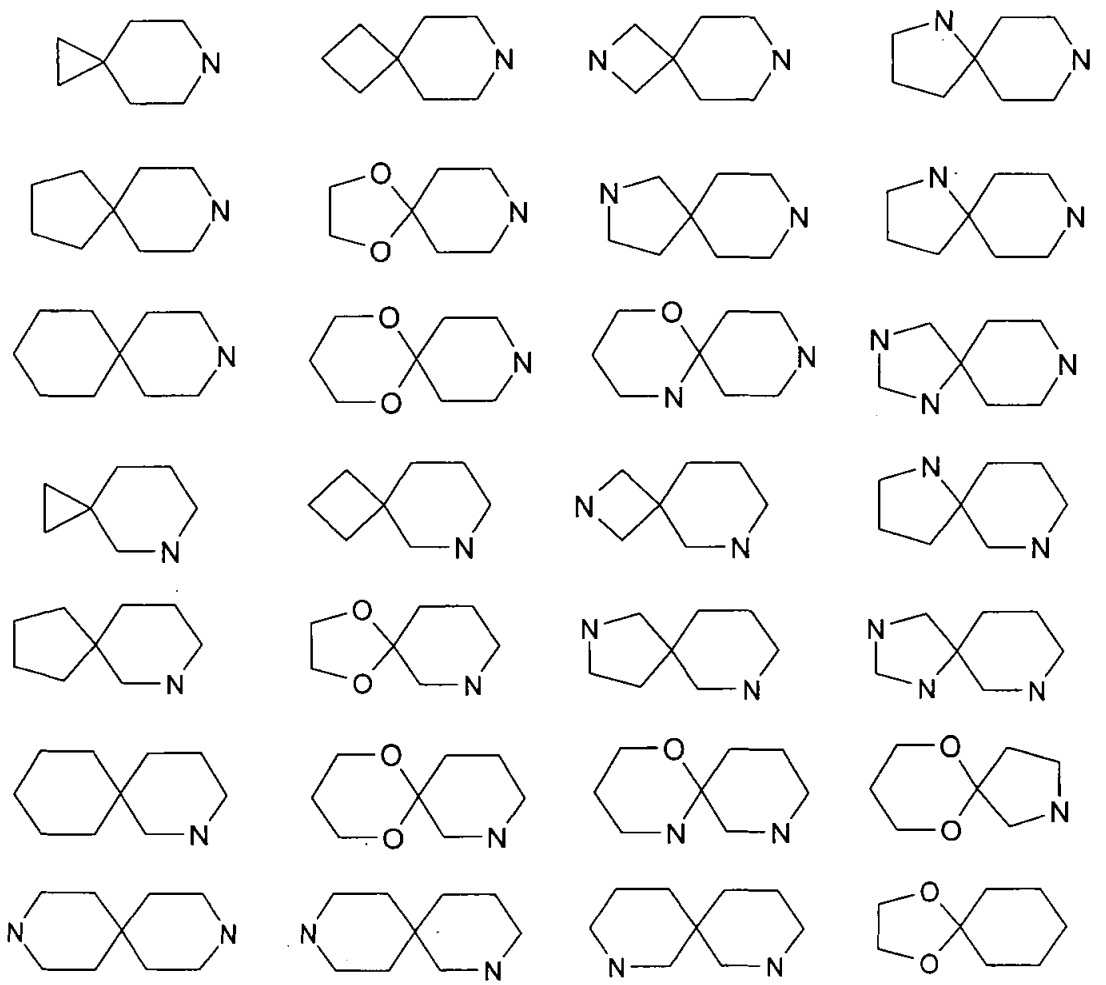
El término "arilo" se entiende que significa radicales carbonados aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Radicales arilo, son por ejemplo, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo.

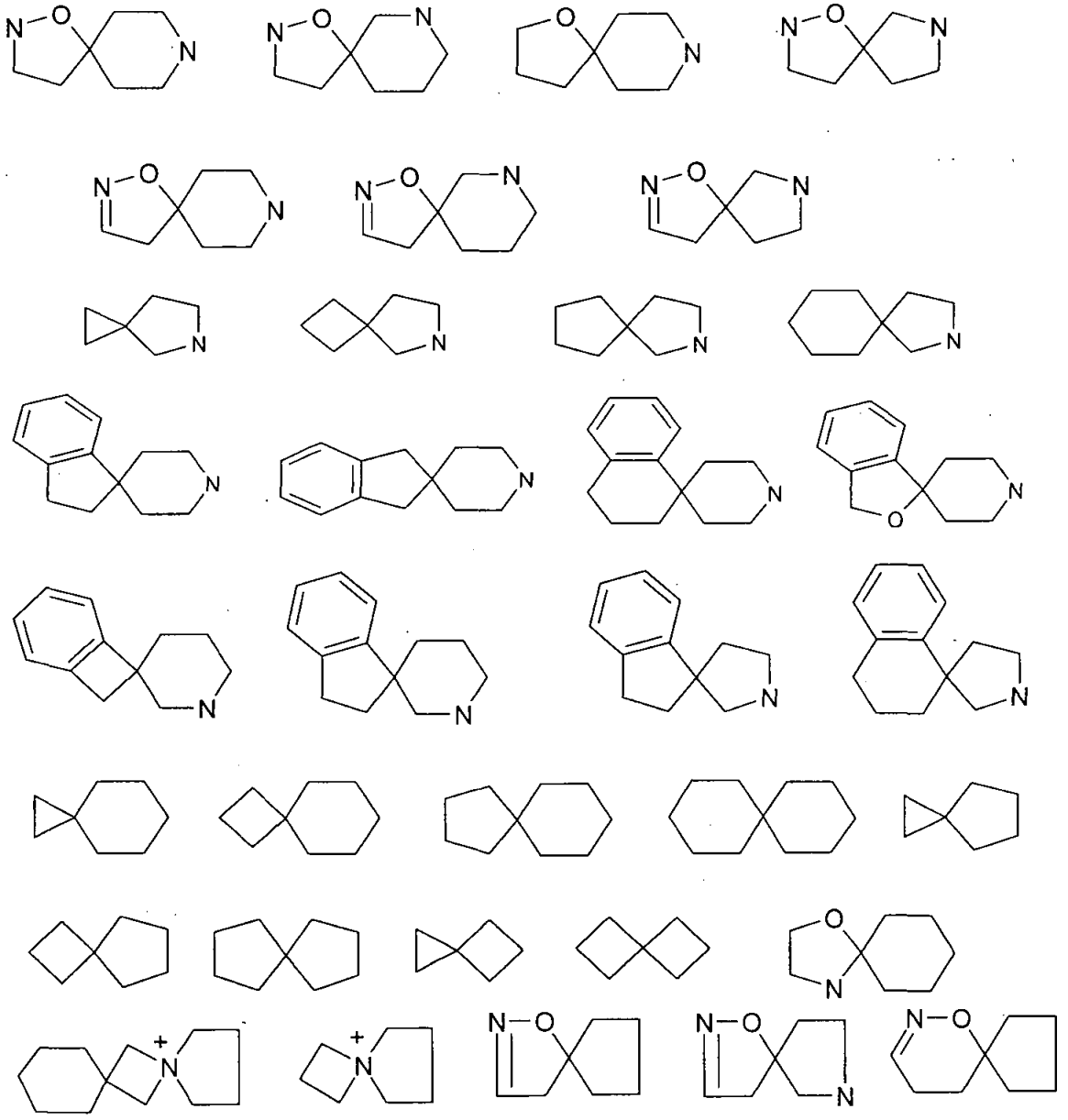
La terminología "un -cicloalquilo-($C_3$-$C_{11}$) saturado o parcialmente saturado en el que el cicloalquilo no forma puente, forma puente o está condensado" se entiende que significa radicales, por ejemplo compuestos que derivan de monociclos, biciclos, ciclos que forman puente o espirociclos de 3 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-benzocicloheptено 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.

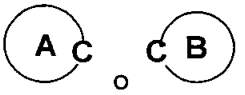
La terminología "-fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$)" se entiende que significa un radical alquilo parcial o completamente fluorado que deriva, por ejemplo, de los siguientes radicales: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$,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

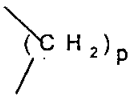
La terminología "R21 y R22, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros, y además el átomo de nitrógeno adicionalmente, según el tamaño del anillo puede contener también uno o dos heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, 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 

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.

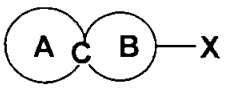
El término "=O" se entiende que significa un radical oxo como en carbonilo (-C(O)-) o sulfonilo o sulfóxido ($S(O)_2$ o S(O)).

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.

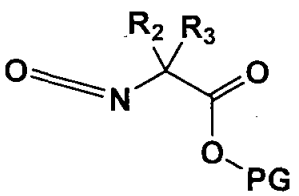
La invención se refiere además a un procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o una forma estereoisómera de los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o una sal fisiológicamente compatible de los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o un solvato o hidrato de los compuestos de las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

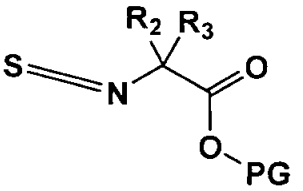



(II)

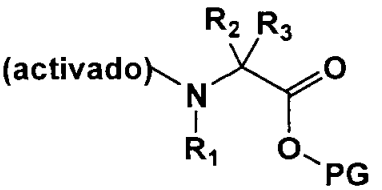
en la que A y B son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o IIIc




(IIIa)

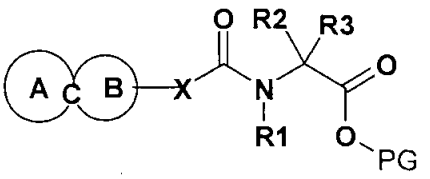


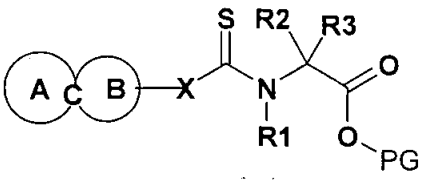

(IIIb)




(IIIc)

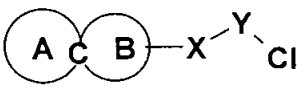
en las que X, R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I, PG es un grupo protector éster y "activado" significa que la amina está presente en una forma activada, por ejemplo como un compuesto de clorocarbonilo, para dar un compuesto de fórmula IVa o IVb

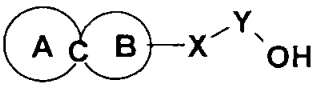

(IVa)


(IVb)

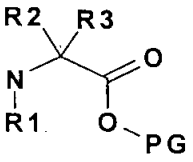
y hacer reaccionar los compuestos de fórmula IVa o IVb resultantes, después de convertir el éster en el ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de fórmula I, o

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)

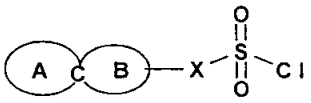

(Vb)

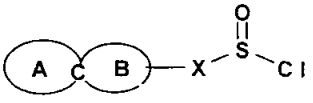
con un compuesto de fórmula VI en la que R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I y PG es un grupo protector éster


(VI)

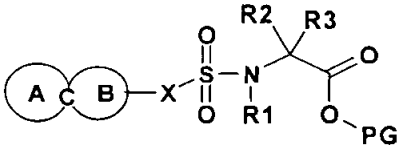
para dar un compuesto de fórmula IVa o IVb, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa o IVb resultante, después de convertir el grupo protector éster en el ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de fórmula I, o

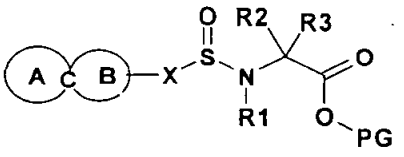
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIa o VIIb en las que A, B y X son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I


(VIIa)


(VIIb)

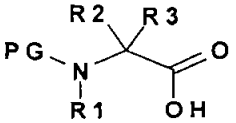
con un compuesto de fórmula VI


(VIIIa)

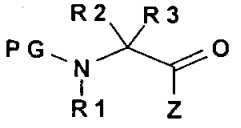

(VIIIb)

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

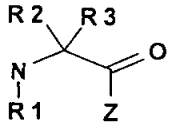

(IX)

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

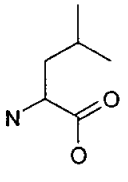
g) convertir el compuesto de las fórmulas I y Ia preparado en los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de las fórmulas I y Ia, que debido a su estructura química puede formar un N-óxido, en un N-óxido, o en el caso de la presencia de un N-óxido convertirlo en la amina libre o la sal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

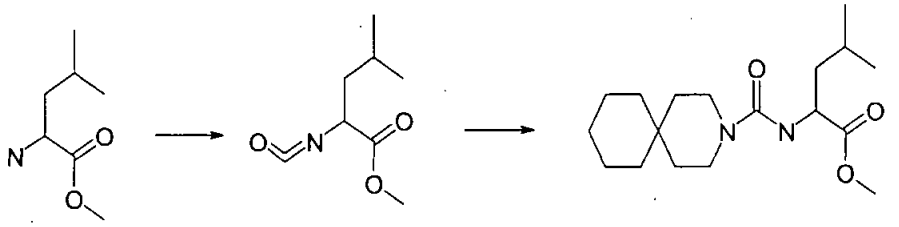
Se pueden usar muchos reaccionantes de activación y acoplamiento diferentes adecuados que conocen los expertos en la técnica, y algunos que difieren en su química. Simplemente a modo de ejemplo, se mencionan las carbodiimidas, sales de uronio o ésteres clorofórmicos para la activación del ácido carboxílico,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

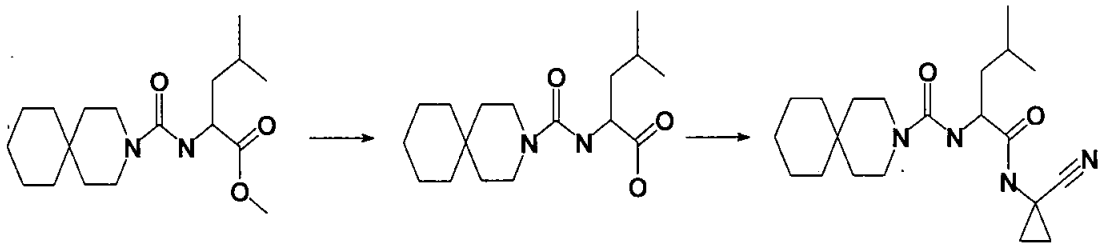


El componente B, derivado de aminoácido, usado es un éster adecuado, por ejemplo, un éster de metilo, pero también son posibles muchos otros grupos protectores éster.

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.

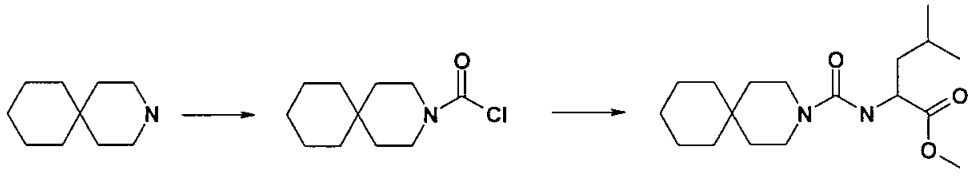


Después, el éster se escinde en condiciones que produzcan un nivel mínimo de reacciones secundarias en la molécula, en el caso del éster de metilo preferiblemente en condiciones básicas, por ejemplo con NaOH o LiOH como base, y es aconsejable evitar exceso de base o tiempos de reacción largos. En el 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:

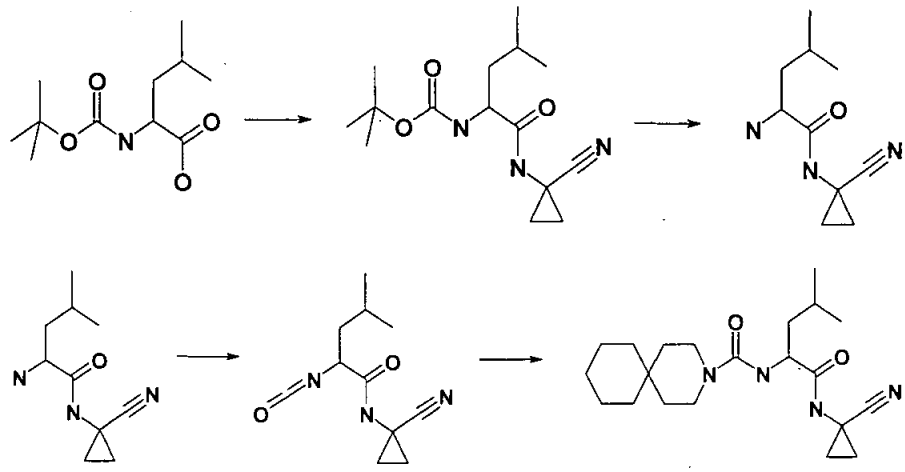


Se usan los mismos componentes que los descritos en la vía 1a. Sin embargo, en contraste con la vía 1a, la activación para dar el precursor de urea no se efectúa en el componente B, el derivado de aminoácido, sino en el componente A, la espiroamina. Sin embargo, puesto que es una amina secundaria, a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

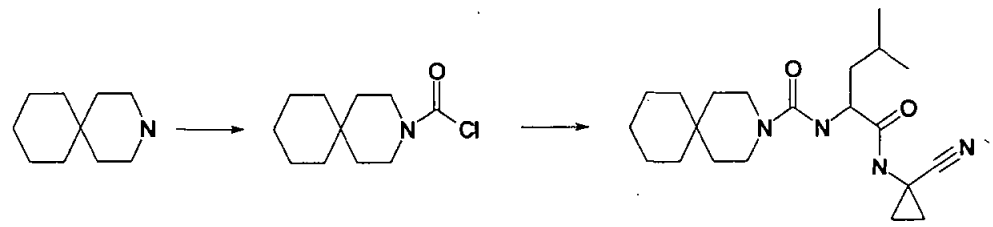
La reacción posterior, es decir la liberación del ácido carboxílico y el acoplamiento con el componente amina C, se realiza entonces como se ha descrito en 1a.

Vía 2a



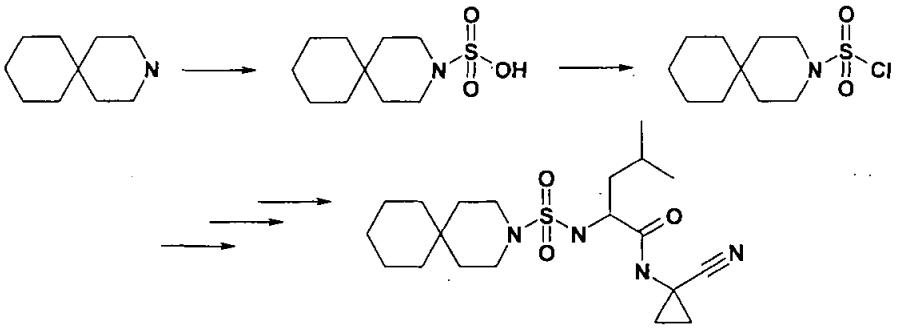
El material de partida es un derivado de aminoácido B protegido en el N terminal. Este se acopla primero con el aminonitrilo C; en esta reacción se pueden usar otra vez los métodos conocidos de formación de enlace peptídico. Posteriormente, el grupo protector N-terminal se elimina y el producto de eliminación 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:



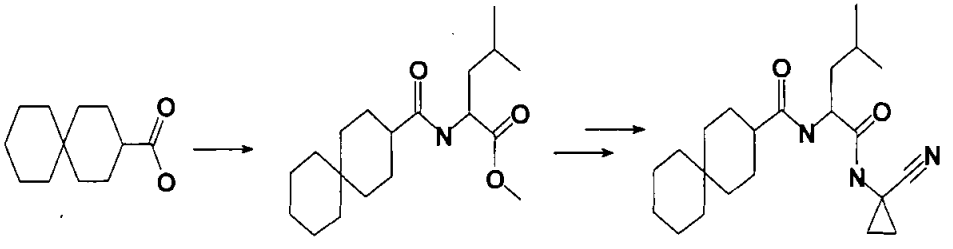
La síntesis de las sulfonilureas está ampliamente descrita. Un método usado con frecuencia se desarrolla por una activación de las aminas para dar cloruros de sulfonilo por reacción preferiblemente con ácido clorosulfónico, y posterior cloración del ácido sulfónico resultante, por ejemplo, con pentacloruro 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 30°C 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 10°C 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 -60°C, 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 4°C 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 0°C 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.

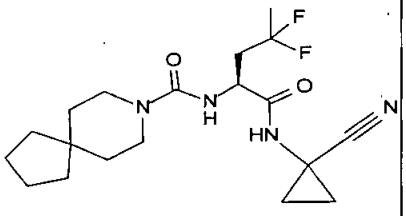
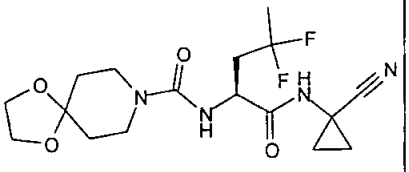
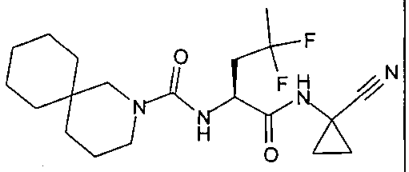
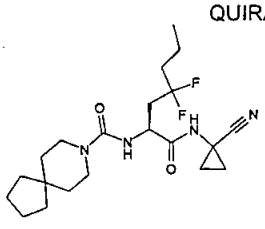
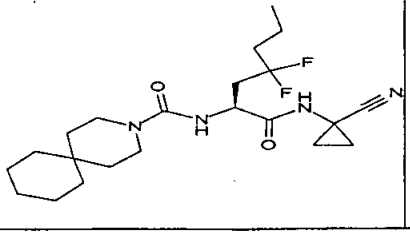
Ejemplo 35: N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida

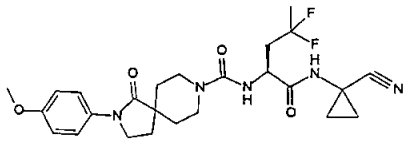
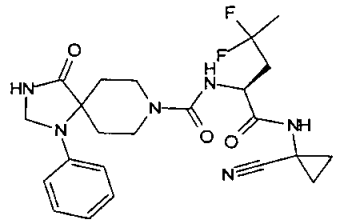
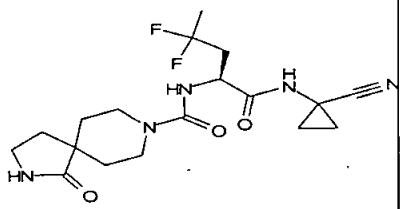
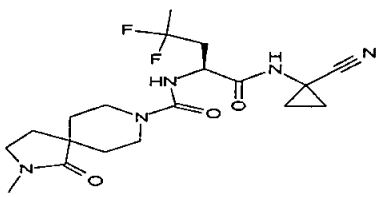
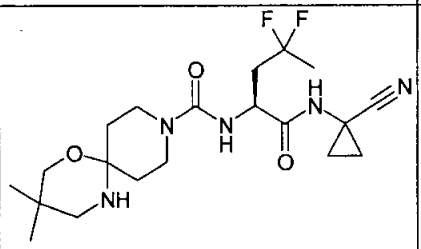
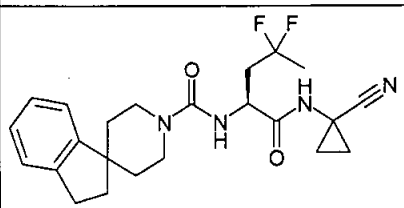
El producto del ejemplo 34, el [(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo, (1,1 g, 3,72 mmol) se mezcló con 20 ml de TFA/diclorometano 1:1 y se agitó a T.a. durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación a presión reducida y se recogió otra vez 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

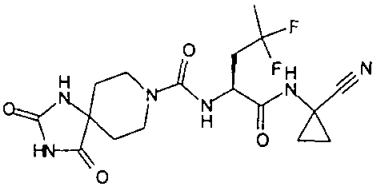
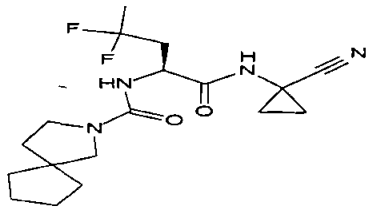
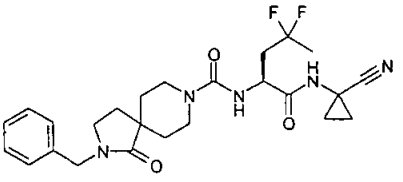
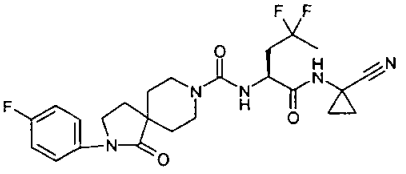
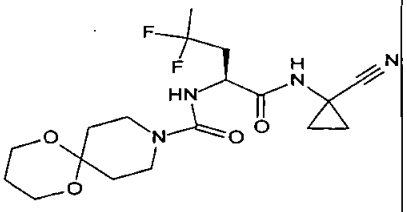
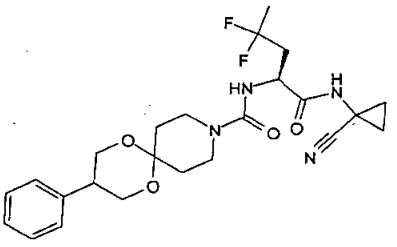
(m, 1H); 1,75-0,8 (3m, aproximadamente 13 H; 1,05 (m, 2H); 0,82 (dd, 6H), EM ($ESI^+$): 364,2.

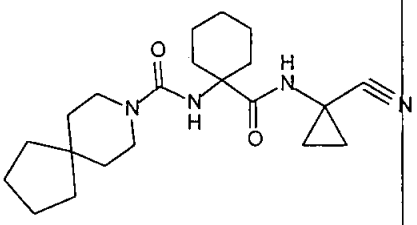
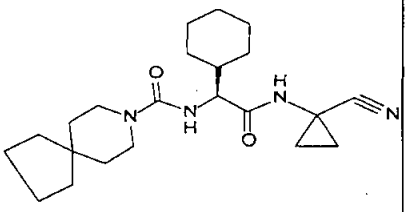
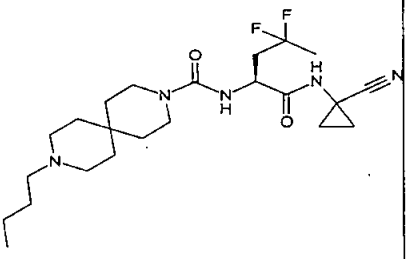
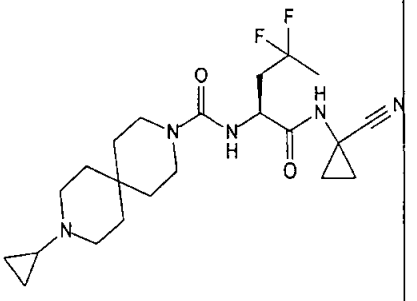
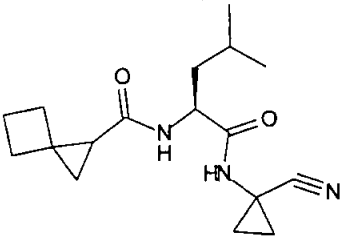
Los ejemplos listados en la tabla 1a se prepararon de una forma análoga a la descrita antes. La Tabla 1a muestra los ejemplos con la caracterización adjunta.

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). |

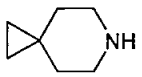
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 53 | 372,51 |  | 373,2 | 8,26 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 3,26 (m, aprox., 5H); 1,9-1,0 (mm, aprox. 25 H) |
| 54 | 386,54 |  | 387,2 | 8,83 (s, 1H); 6,20 (m, 1H); 3,9, 3,8 (2t, 1H); 3,28 (m, 4H); 1,75-0,8 (mm, aprox. 27H) |
| 55 | 453,29 |  | 454,3 | 8,86 (s, 1H); 6,68 (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



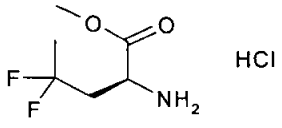

En un matraz secado en el horno con gas protector (argón), se agitó una mezcla de 9,90 g de polvo de cinc (151 mmol) y 1,50 g de CuCl (15,15 mmol) en 20 ml de éter dietílico absoluto 50°C (temperatura del baño) durante aproximadamente 100 min. La mezcla se enfrió a 15°C (temperatura del baño). Se añadieron 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.

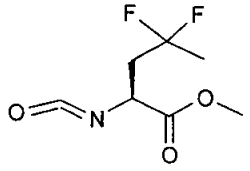
El 6-azaespiro[2.5]octano así obtenido se convirtió en los compuestos de la invención que se han descrito en los ejemplos 61-63 y 68-70.

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

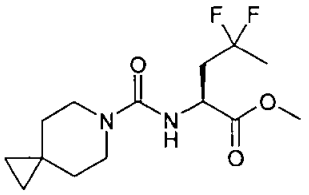



Se disolvieron en argón, 2,0 g de hidrocloruro de (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo (9,8 mmol) en 80 ml de diclorometano, se mezclaron con

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).

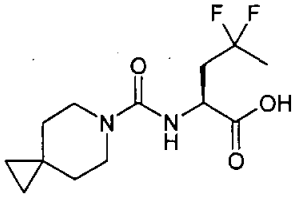
Ejemplo 61: (S)-2-[(6-Azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoato de metilo.



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.

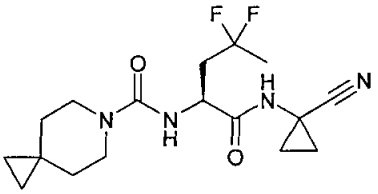
Ejemplo 62: Ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico



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

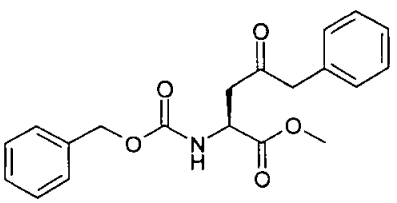


Se añadieron sucesivamente 142,3 mg de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,2 mmol, 1,0 eq.), 163,3 mg de HOAt (1,0 eq.), 0,61 ml de DIPEA (3 eq.) y 456 mg de HATU (1,0 eq.) a una solución de 348,0 mg de ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico (1,2 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

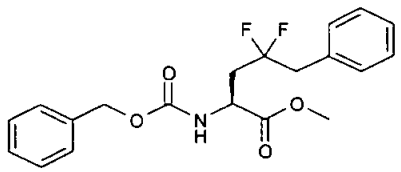


En un matraz secado en el horno y purgado con argón se disolvieron 3,7 g de bromuro de litio (2,4 eq.) y 4,38 g (1,2 eq) de CuBr-$Me_2S$ en 55 ml de THF absoluto y

se agitaron a T.a. durante 20 min. La solución amarilla resultante se enfrió a -70°C 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.)

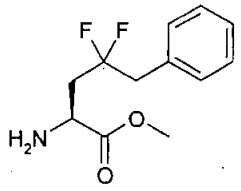
Ejemplo 65: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo




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).

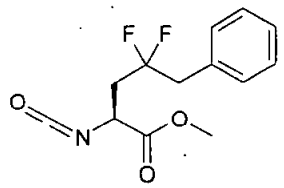
Ejemplo 66: (S)-2-Amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo



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.

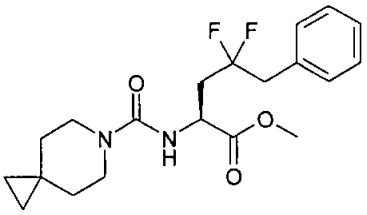
Rendimiento: 817 mg (42% del teórico)

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



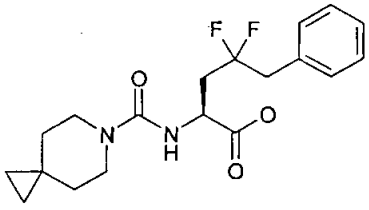
Se disolvieron 817 mg de (S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (3,36 mmol) en 20 ml de diclorometano, se mezclaron con 1,08 ml de piridina (4 eq.) y se enfrió a aproximadamente 5°C (baño de hielo). Después de 10 min, se añadieron gota a gota 2,3 ml (1,3 eq.) de una solución de fosgeno 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)

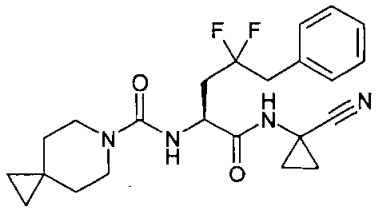
Ejemplo 69: Ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico



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



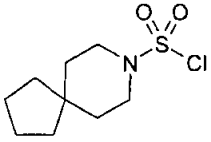
Se añadieron sucesivamente 13,3 mg de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,0 eq.), 15,2 mg de HOAt (1,0 eq.), 57 □l de DIPEA (3 eq.) y 42,5 mg de HATU (1,0 eq.) a una solución de 41,0 mg de ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico (0,11 mmol) 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

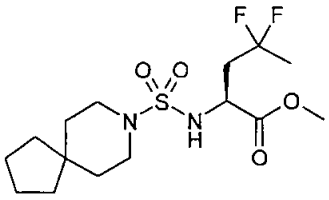



Se disolvió 1,0 g de 8-azaespiro[4.5]decano (7,2 mmol) en 25 ml de diclorometano. Después de añadir 1,5 ml de trietilamina (1,5 eq.), la mezcla se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadieron una solución de 0,48 ml de ácido clorosulfónico (7,2 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano y después 1,9 ml 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).

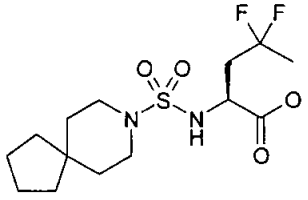
Ejemplo 72: (S)-2-(8-Azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoro-pentanoato de metilo



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

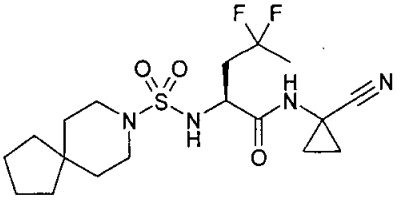


El ácido (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoico se preparó de forma análoga al ejemplo 62 partiendo de 50 mg de (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoato de metilo (0,14 mmol).

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 µl 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.

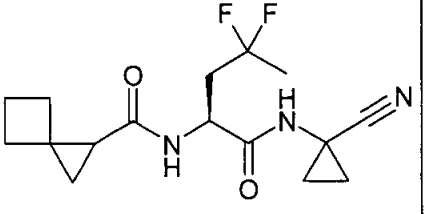
RMN $^1$H : 9,1 (s, 1H); 7,85 (d, 1H), 3,85 (m, 1H); 3,00 (m, 4H); 2,15 (m, 2H); 1,65 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (t, 4H), 1,37 (m, 4H); 1,10 (m, 2H),

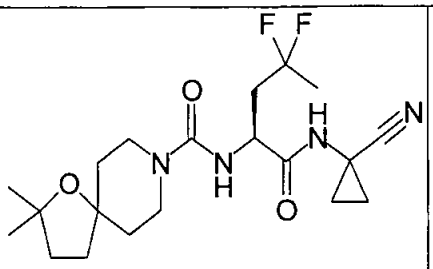
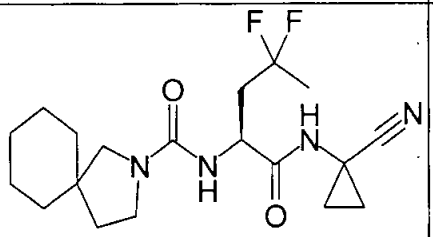
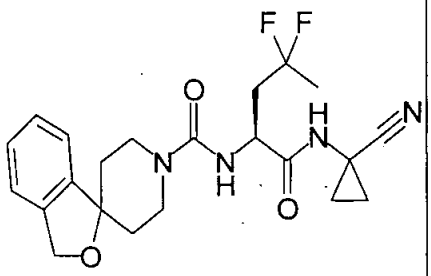
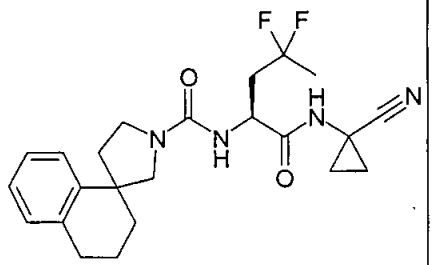
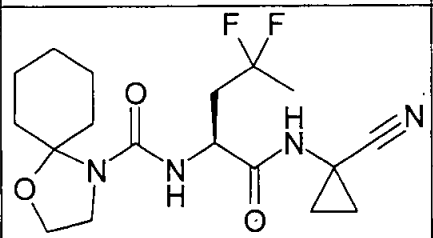
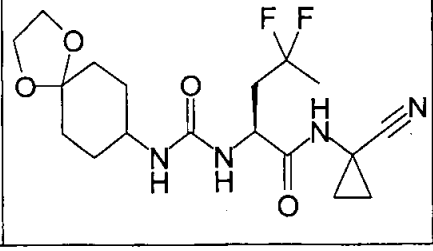
EM (ESI$^+$): 419,1.

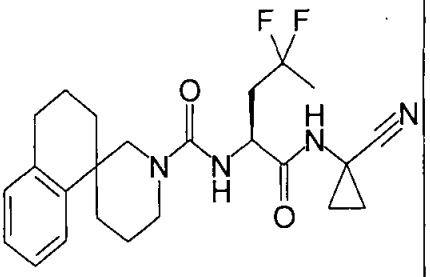
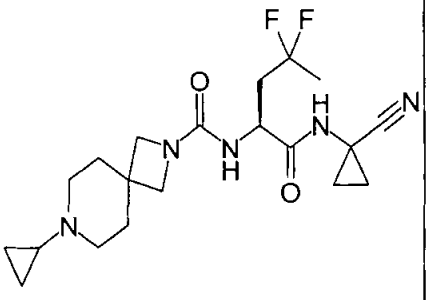
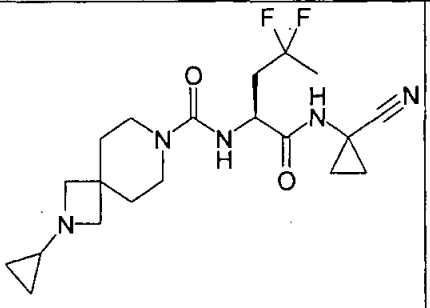
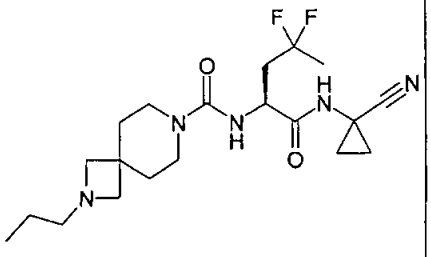
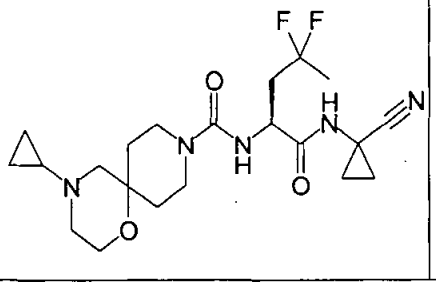
De forma análoga a los ejemplos descritos antes con detalle (ejemplos 1-35 y 58-74), se prepararon los siguientes compuestos adicionales.

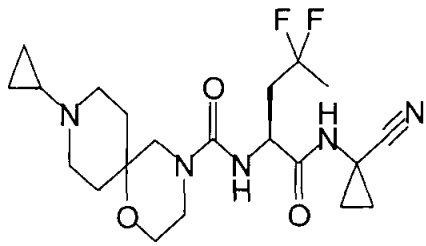
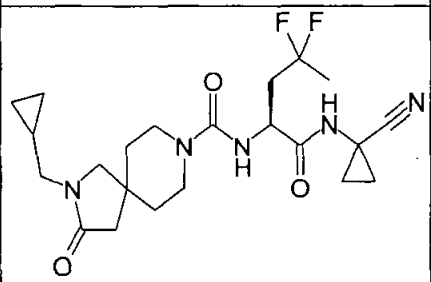
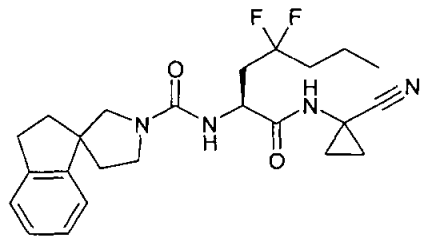
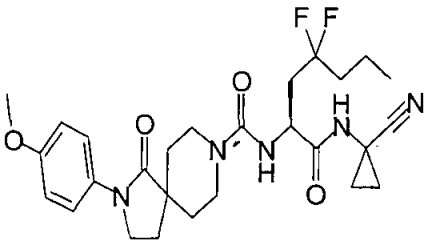
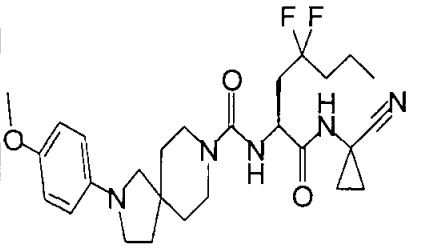
Estos compuestos adicionales se muestran en la tabla 1b) con la caracterización adjunta:

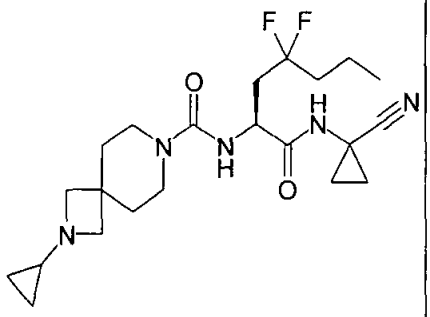
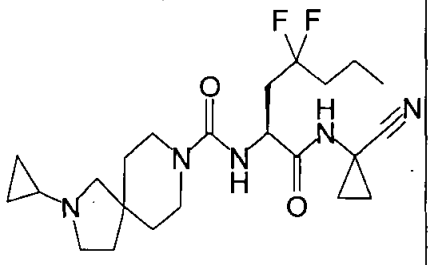
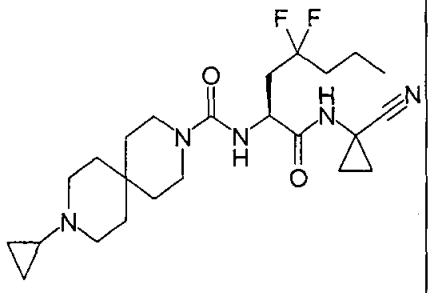
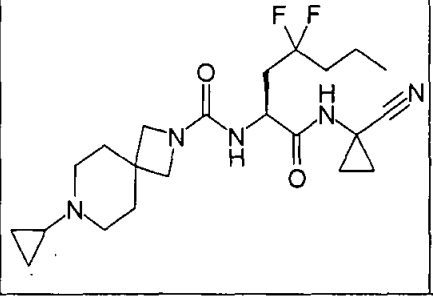
Tabla 1b:

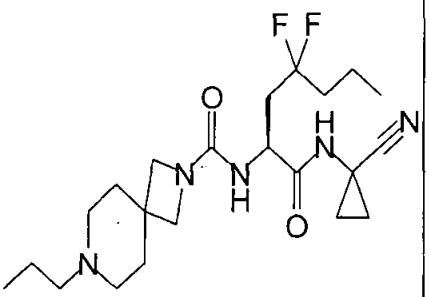
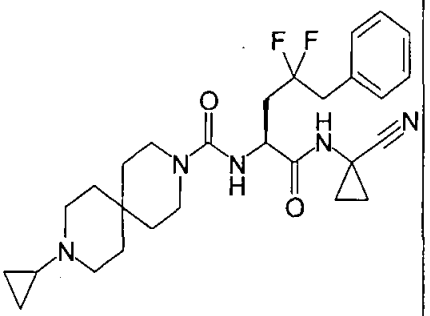
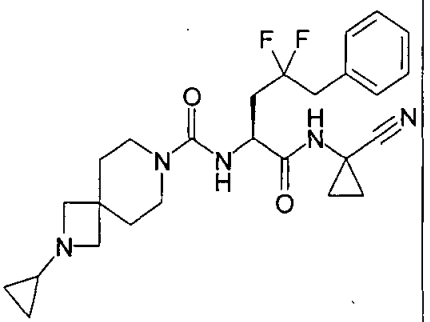
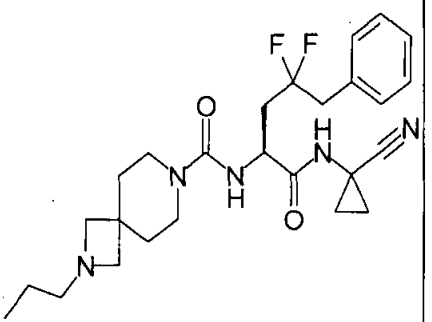
| **Ejemplo** | **Masa molar (compuesto original)** | **Estructura** | **EM (ESI$^+$):** | **RMN $^1$H** |
|---|---|---|---|---|
| 75 | 325,36 |  | 326,2 | 9,03 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 4,49 (m, 1H); 1,85-2,40 (m, 9H); 1,62 (t, 3H), 1,50 (d, 2H); 1,10 (d, 2H), 0,75 -0,95 (m, 2H) |

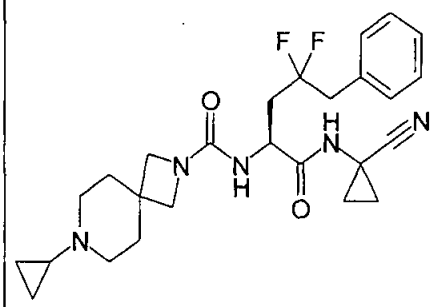
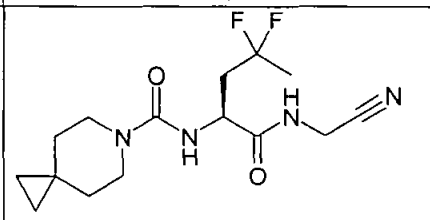
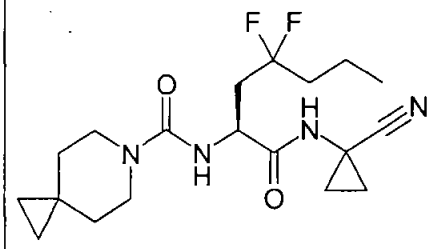
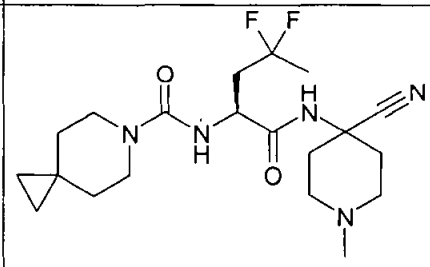
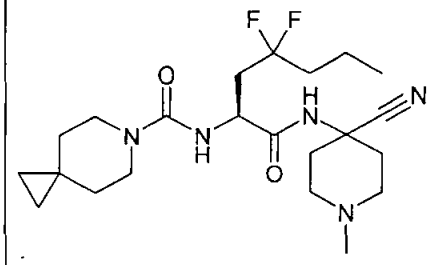
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 76 | 412,48 |  | 413,1 | 8,85 (s, 1H); 6,70 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,62 (t, 3H); 1,45 (m, 6H); 1,20 (s, 6H); 1,10 (m, 2H). |
| 77 | 382,46 |  | 383,1 | 8,87 (s, 1H); 6,28 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,22-3,38 (m, 2H); 3,08 (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) |

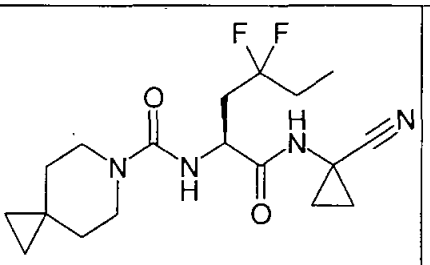
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 82 | 444,53 |  | 445,4 | 8,81 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,05-7,29 (m, 3H); 6,60 (t, 1H), 4,35 (m, 1H); 3,90-4,10 (m, 2H); 2,72-2,90 (m, 2H); 2,70 (s, 2H); 2,19-2,35 (m, 2H); 1,85-2,05 (m, 2H); 1,39-1,75 (m, 11H); 1,10 (d, 2H) |
| 83 | 409,48 |  | 410,3 | Fumarato: 8,90 (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) |

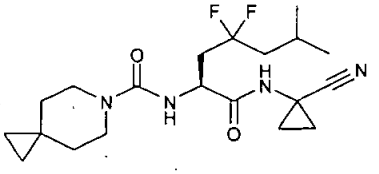
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 96 | 439,55 |  | 438,3 ($ES^-$) | Sal de TFA: 9,01 ($s_a$, 1H); 8,90 (s, 1H); 6,62 (d, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,50-3,68 (m, 4H); 3,25-3,40 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,87 (q, 2H), 2,10-2,38 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 1,50 (d, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,10 (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) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 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). |

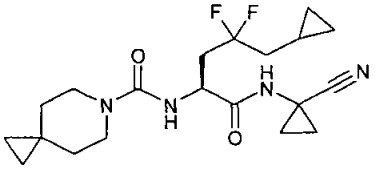
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 105 | 368,43 |  | 369,4 | 8,82 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,29-3,40 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,25 (t, 4H); 1,10 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 0,30 (s, 4H). |

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de una forma análoga:

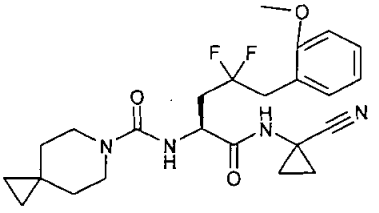
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



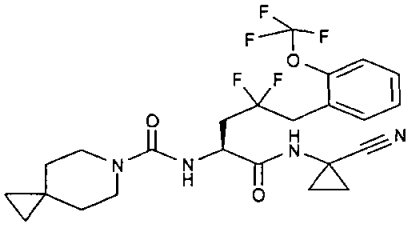
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



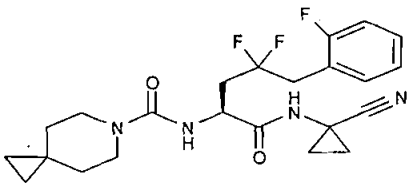
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-metoxifenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



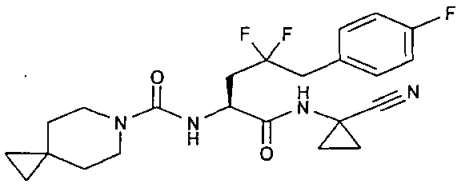
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-trifluorometoxifenil)-butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



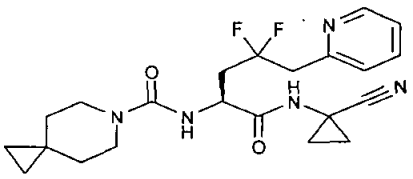
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



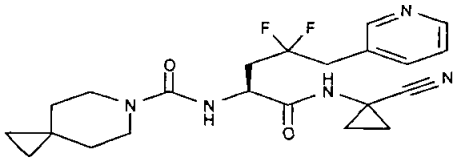
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil] 6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



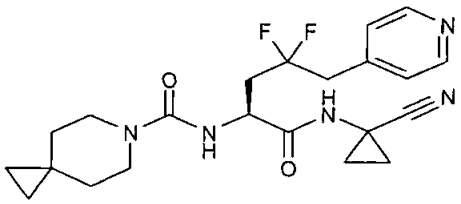
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



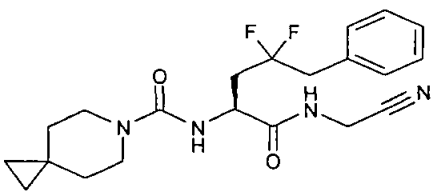
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



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

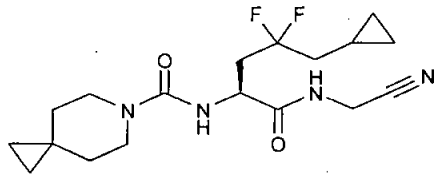


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

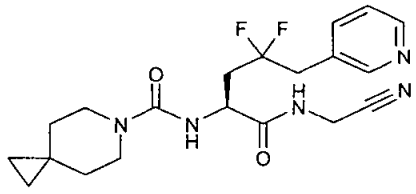


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-6-aza-

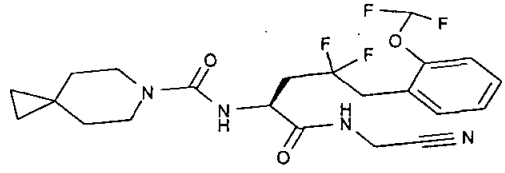
espiro[2.5]octano-6-carboxamida



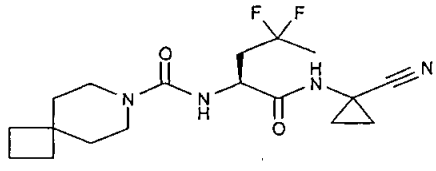
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



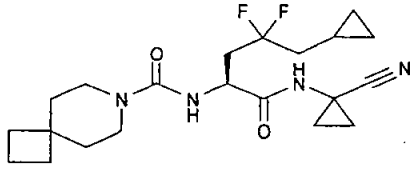
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



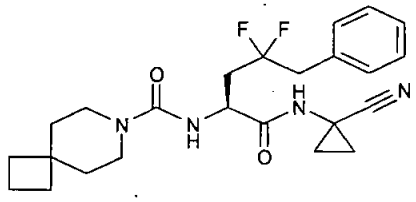
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida



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

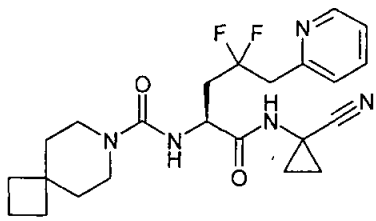


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida

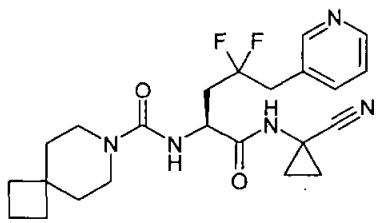


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-aza-

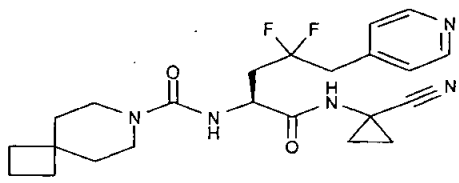
espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



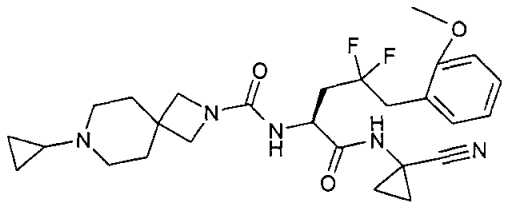
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



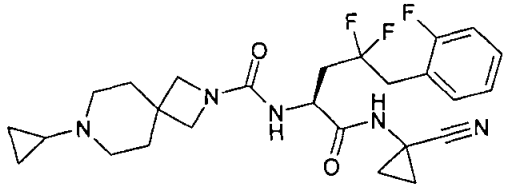
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



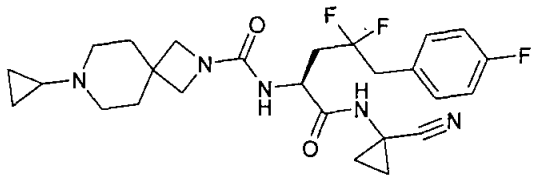
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-metoxifenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



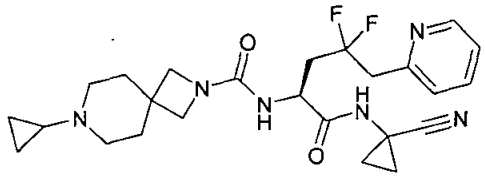
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



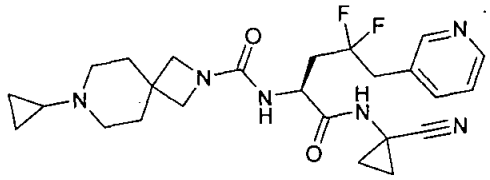
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



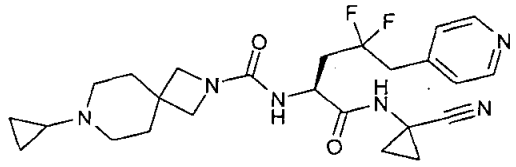
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



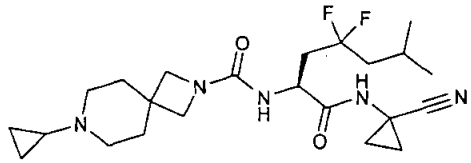
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



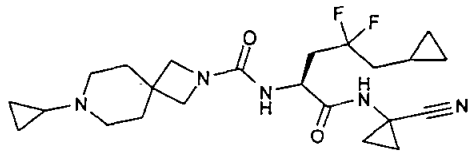
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



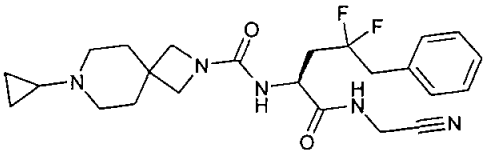
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



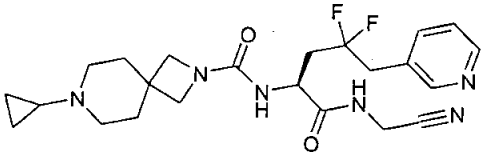
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



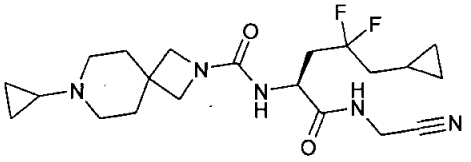
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



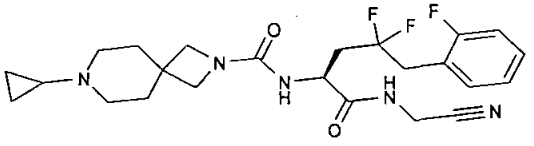
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



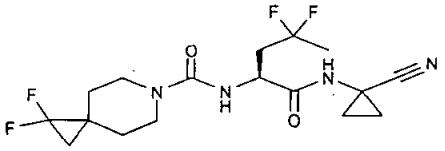
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



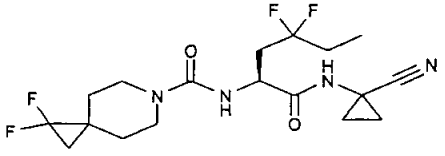
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



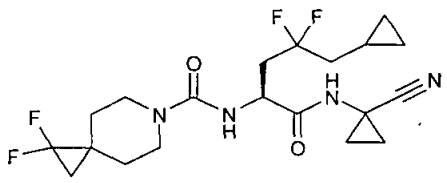
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



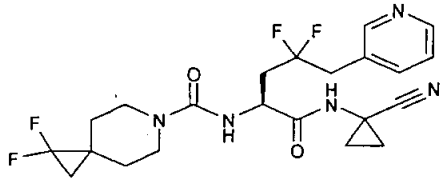
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



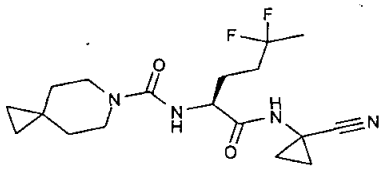
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



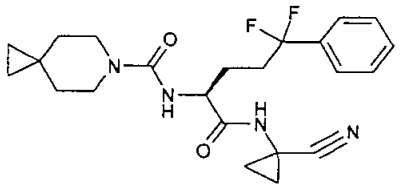
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



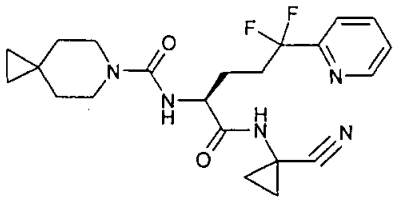
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoropentil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



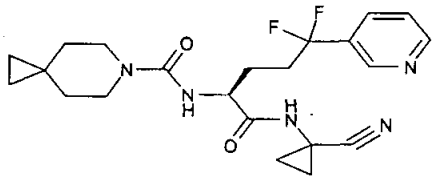
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



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

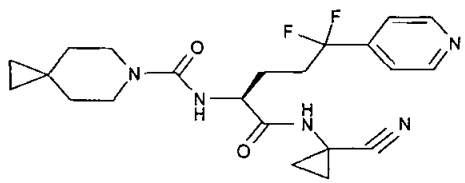


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

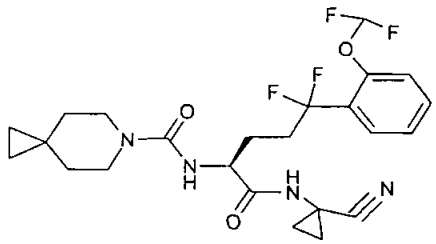


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-6-

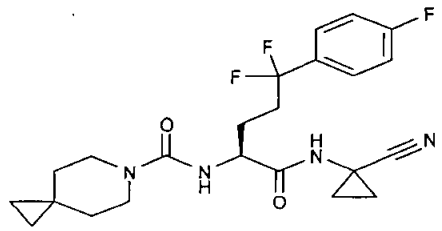
azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



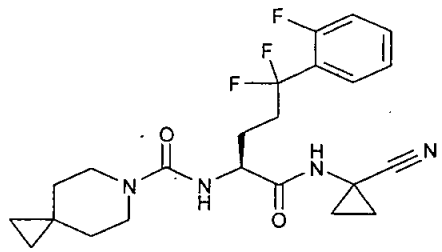
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-4,4-difluoro-butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



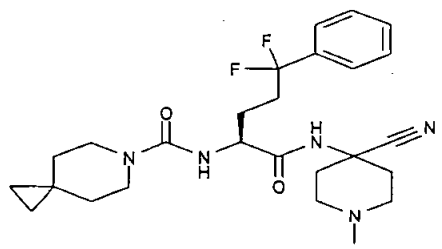
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



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

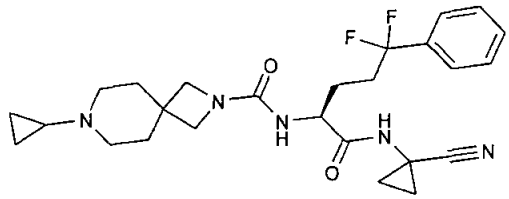


N-[(S)-1-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

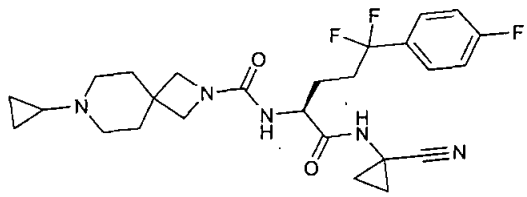


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-7-ciclopropil-2,7-

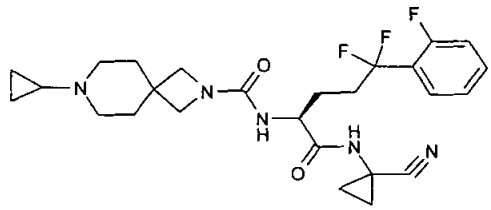
diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



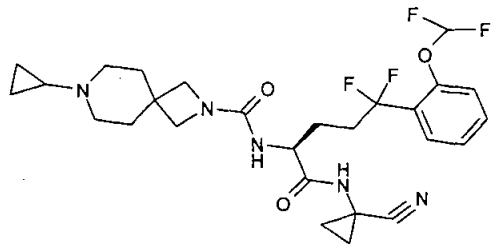
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



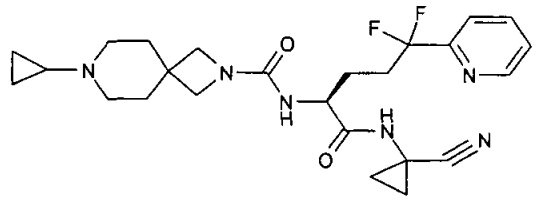
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



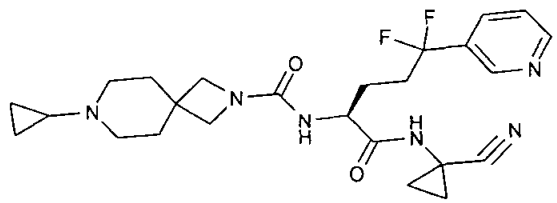
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-4,4-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



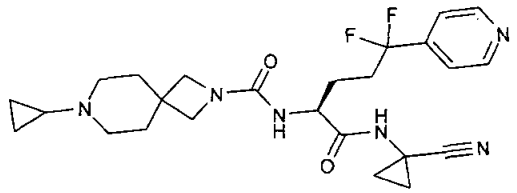
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



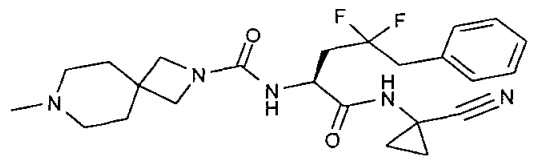
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



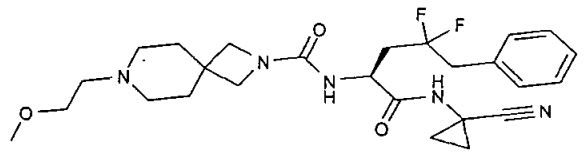
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



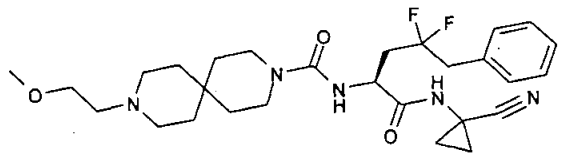
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



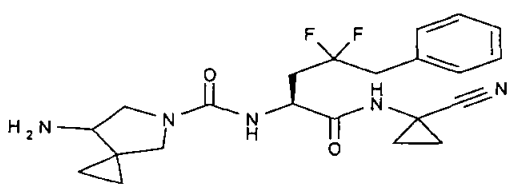
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-(2-metoxietil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



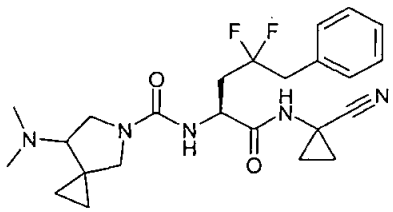
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-9-(2-metoxietil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida



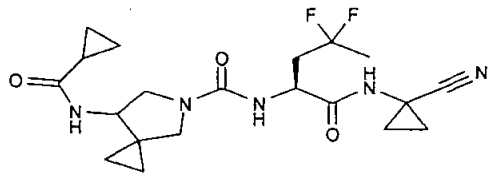
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-amino-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



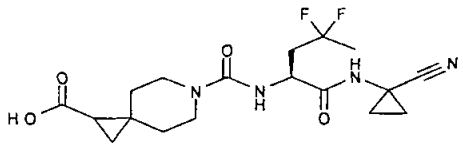
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-dimetilamino-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



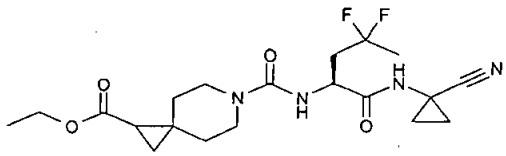
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



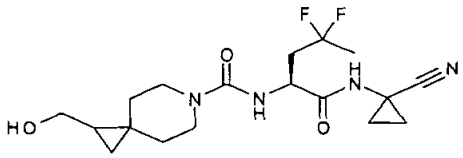
ácido N-6-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-6-aza-espiro[2.5]octano-1-carboxílico



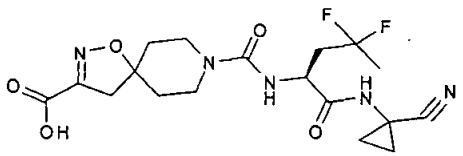
6-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-6-azaespiro[2.5]octano-1-carboxilato de etilo



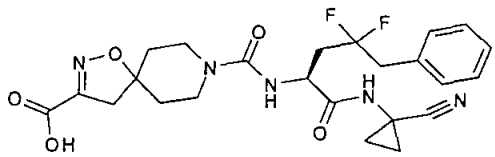
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1-hidroximetil-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



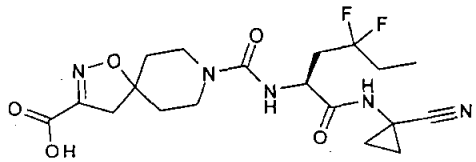
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



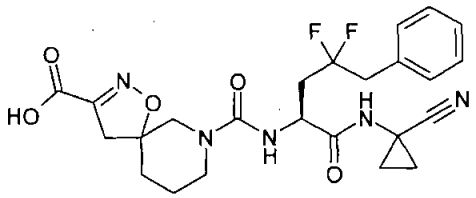
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



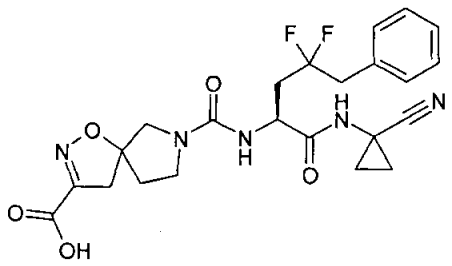
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



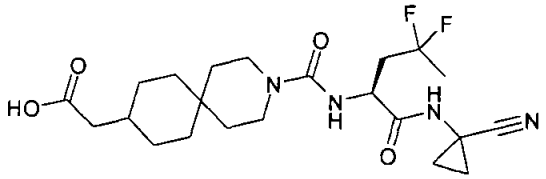
ácido 7-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



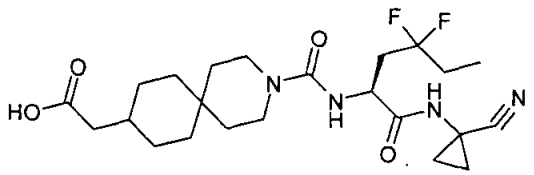
ácido 7-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxílico



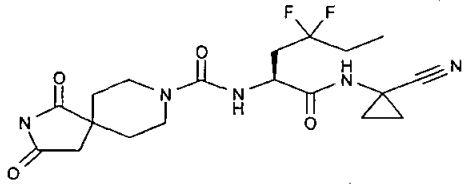
ácido {3-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-3-azaespiro[5.5]undec-9-il}acético



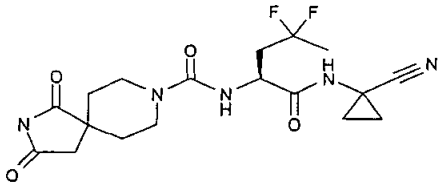
ácido {3-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentilcarbamoil]-3-azaespiro[5.5]undec-9-il}acético



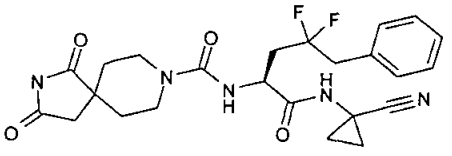
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



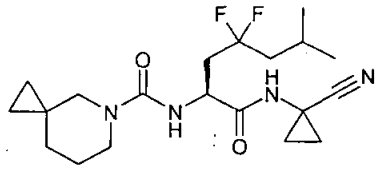
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



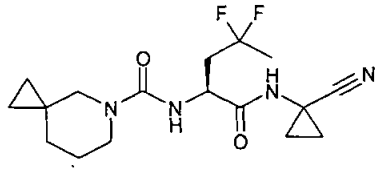
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



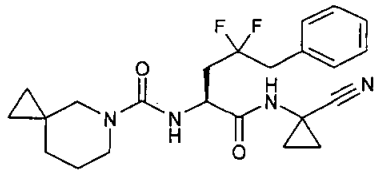
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



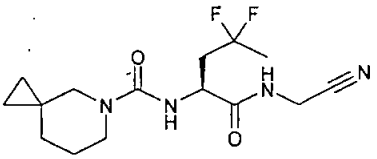
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



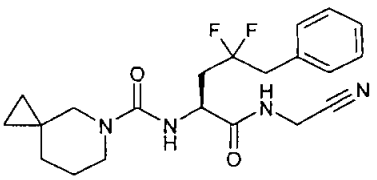
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



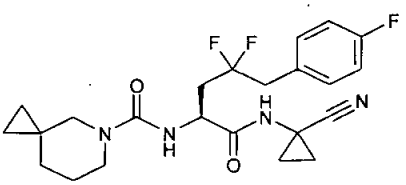
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



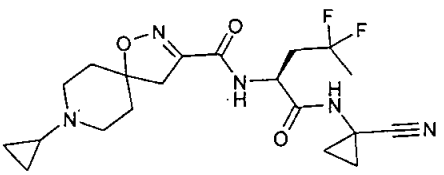
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



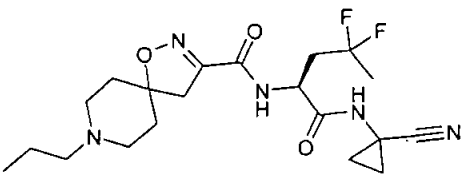
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-butil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



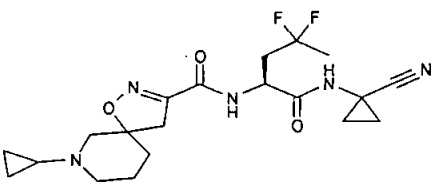
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-ciclopropil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida



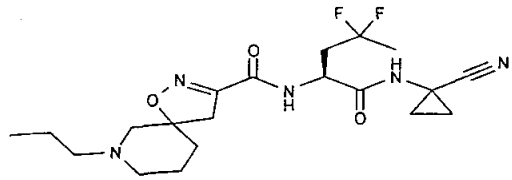
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-propil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-carboxamida



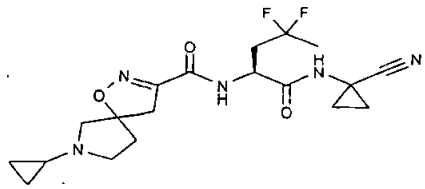
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida



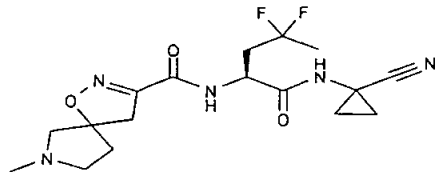
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-propil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida



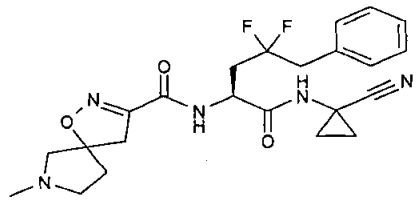
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxamida



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

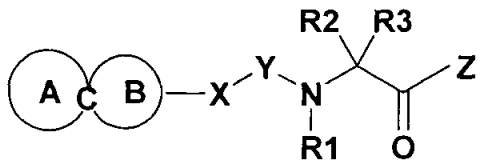
$[A_0]$: concentración apical de la solución de ensayo

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 estereoisómeros 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 el 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 independiente, según el tamaño de anillo, está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con R4, o

b) un heterociclo de 3 a 11 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 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, -O-$CF_3$, -Si-($CH_3$)$_3$, -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

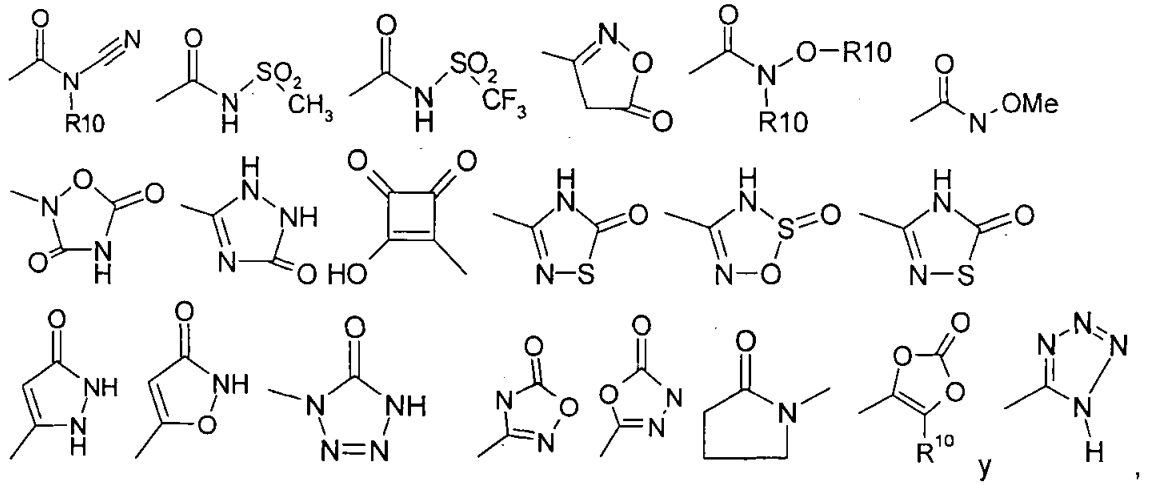
-alquilen-($C_0$-$C_4$)-Het, en el que el Het se selecciona de del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, 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 esta 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 o decasustituido con flúor, –O-alquilo-$(C_1$-$C_8)$, en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente con flúor, cloro, bromo, yodo, $NH_2$, -OH, radical metoxi, $-SO_2$-$CH_3$ o $-SO_2$-$CF_3$ o está mono o decasustituido con flúor, –S-alquilo$(C_1$-$C_8)$, en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente con flúor, cloro, bromo, yodo, $NH_2$, -OH, radical metoxi, $-SO_2$-$CH_3$ o $-SO_2$-$CF_3$ o está mono o 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, $-O$-$CF_3$, -alquil-$(C_0$-$C_4)$-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -O-C(O)-N-R10, -alquil-$(C_0$-$C_4)$-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -N(R21)-C(O)-R22, -NH-C(O)-O-R10, $-S$-$CF_3$, Het en el que el Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, o es un radical de la siguiente lista



y ,

en el que Me es metilo

R10 y R20 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -fluoroalquilo-$(C_1$-$C_3)$,

-alquil-($C_0$-$C_4$)-alquil-O-($C_0$-$C_4$), -alquil-($C_0$-$C_5$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_8$), -alquilen-($C_0$-$C_2$)-arilo, en el que arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido de forma independiente con R8 o

-alquilen-($C_0$-$C_6$)-Het en el que Het es como se ha definido antes y cada uno del alquileno y el Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 y azufre, y en el que el anillo heterocíclico 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-, -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 son 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(=CH$NO_2$)- 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 cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_{10}$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_8$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, -alquilen-($C_0$-$C_4$)-Het en el que Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 trisustituido 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 cada uno es 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 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 no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, -($C_0$-$C_4$)-alquilen-Het en el que el Het 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 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, o

R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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-($C_3$-$C_6$),

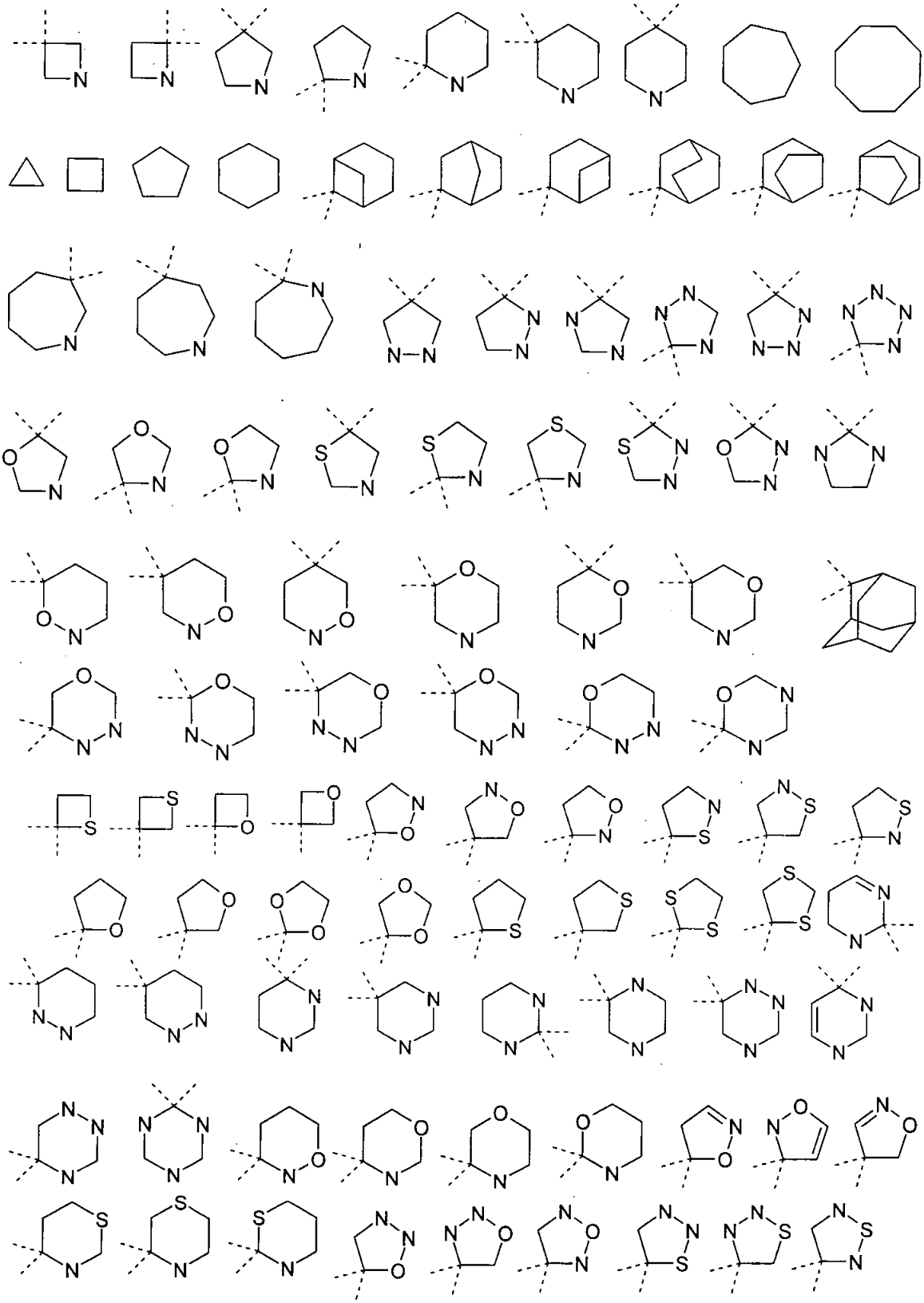
R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquilen-($C_1$-$C_4$)-R15-R16, -alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo, en el que el arilo no está sustituido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

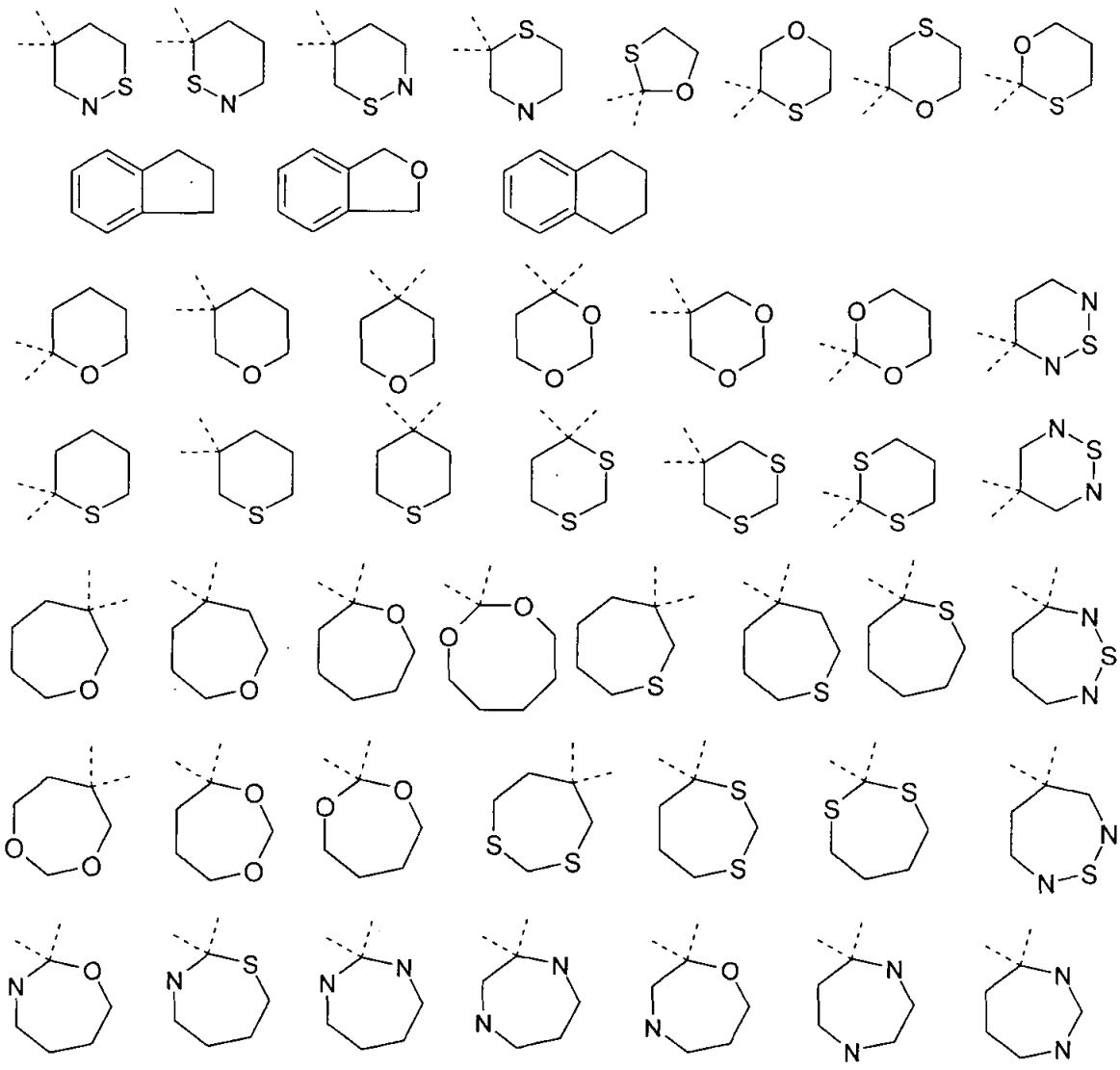
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor, o

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

2. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

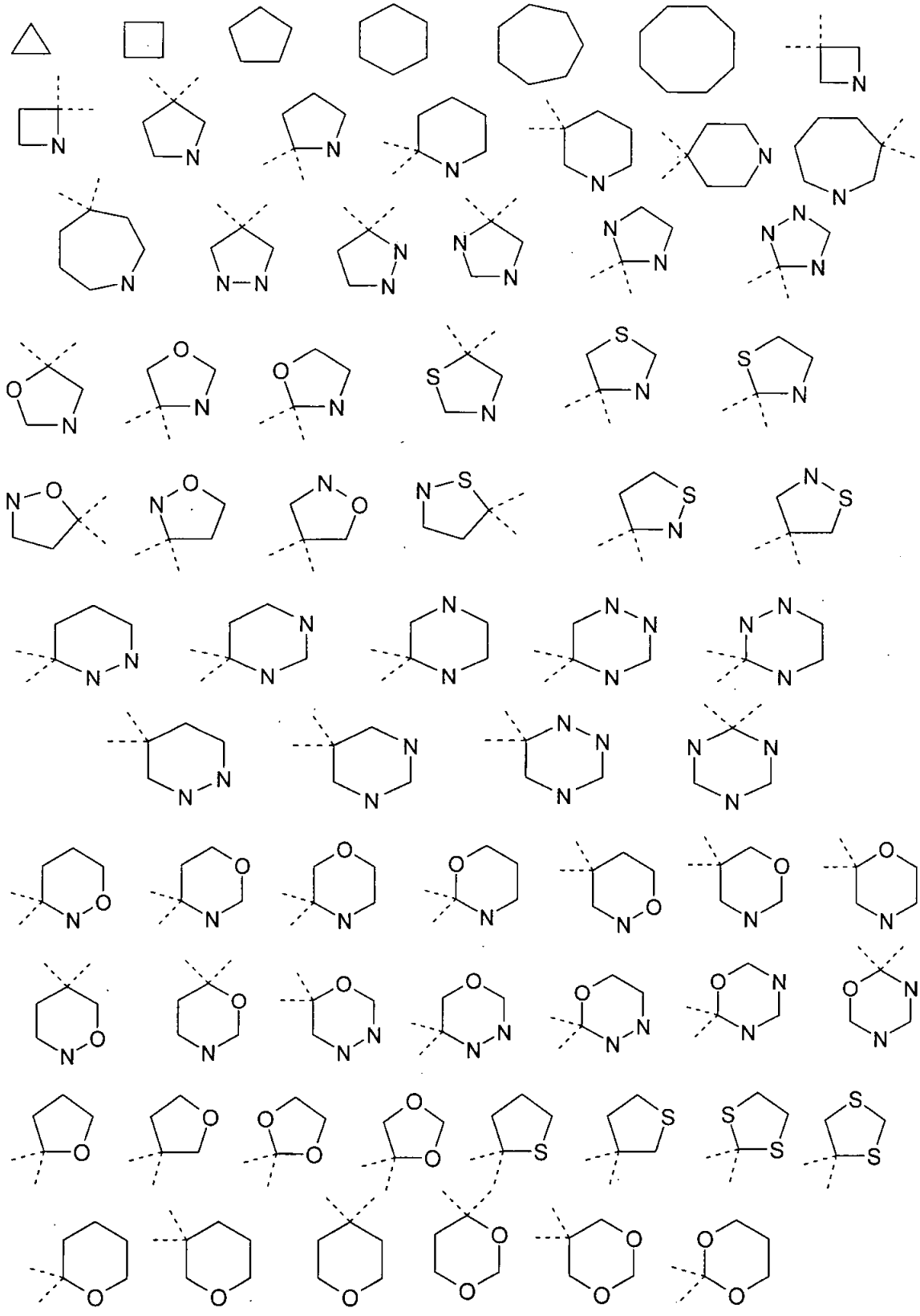
el subanillo  se ha seleccionado del siguiente grupo



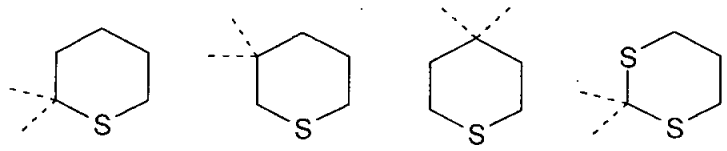


en los que las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, o se pueden condensar a los mismos sistemas anulares adicionales, y

en los que el subanillo  se ha seleccionado del siguiente grupo

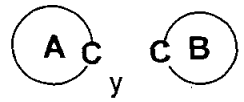


5



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 define cada uno como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

los subanillos  se han seleccionado en cada caso de ciclopropano ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalina, decahidrobenzocicloheptено, 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-tetrahidro-pirimidina, 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, $-O-CF_3$, $-Si-(CH_3)_3$, 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, -alquilo-($C_0$-$C_4$), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R9,

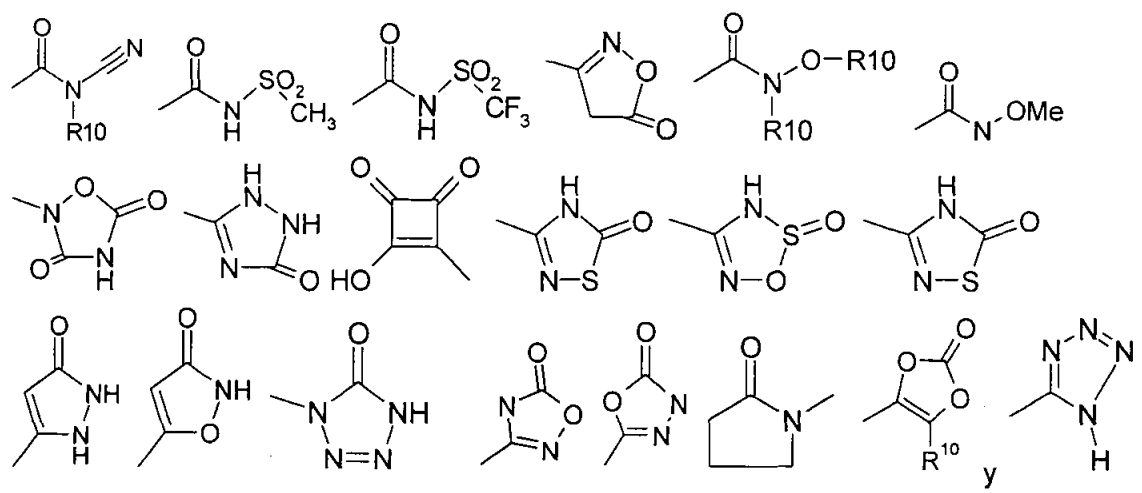
-alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo, en el que el arilo se selecciona de del grupo de fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, o

-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, 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 (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, 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,

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, -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 es 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 trisustituido de forma independiente con R8, o un radical de la siguiente lista



y

en el que Me es metilo,

R10 y R20 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquil-($C_0$-$C_4$)-OH, -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 trisustituido 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 trisustituido 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 cada uno de forma independiente es 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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 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 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 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 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 cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno o -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 cada uno de forma independiente es 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 son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-($C_1$-$C_6$), o

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

R2 y R3 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 R8, o

R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10,

y

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

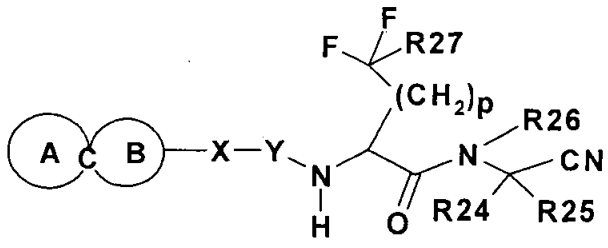
R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_4$) o -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$),

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 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 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 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor,

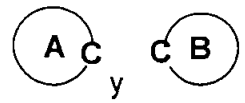
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

4. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 1,




(Ia)

, en la que

los subanillos  y se selecciona cada uno de los grupos mencionados, y en la 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-$(CH_3)_3$, -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, -S-$CF_3$, -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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 trisustituido 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 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 trisustituido 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 trisustituido 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 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 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-($C_1$-$C_6$), halógeno,-alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-Het en el que el 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-($C_1$-$C_6$),

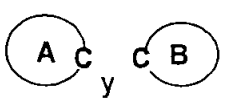
R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_4$) o -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$),

R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -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, 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 trisustituido de forma independiente con R8,

R24 y R25 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 o flúor,

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

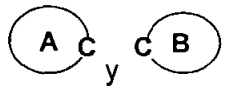
5. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 4, en la que

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 la reivindicación 4.

6. Un compuesto de la fórmula Ia según las reivindicaciones 4 y 5, 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 la 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 trisustituido de forma independiente con R8, o

-alquil-($C_0$-$C_4$) en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno o -alquilo-($C_1$-$C_6$),

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 trisustituido 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-($C_1$-$C_6$), -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, 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, -alquilen-($C_0$-$C_4$)- cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -alquilo-($C_1$-$C_6$), -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 trisustituido 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 3 a 6 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 trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

7. Un compuesto de la fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 4 a 6, en el 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 trisustituidos 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,

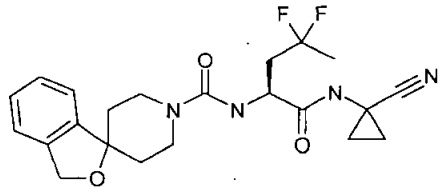
R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

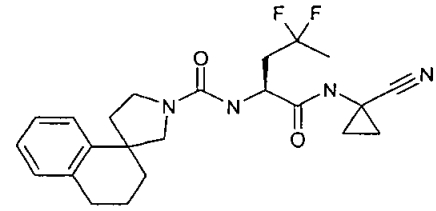
R24 y R25, junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos, forman un radical ciclopropilo o ciclobutilo, o

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

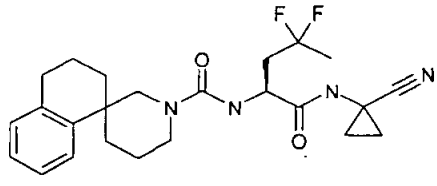
8. Un compuesto de la fórmula I o la según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, que es el compuesto N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,4-dioxa-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-

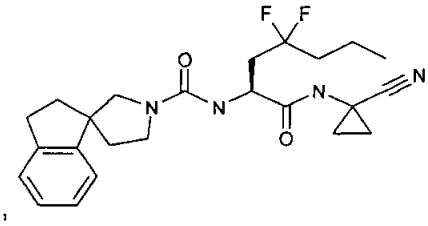
difluorobutil]-2-bencil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida, N-[1-(1-cianociclopropilcarbamoil)ciclohexil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(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-cianociclopropil-carbamoil)-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-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida.





N-[(S)-1-(1-cianociclopropil-carbamoil)-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,



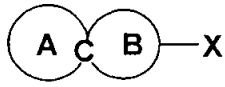


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-butil]-2-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida, N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanamida,

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-cianociclo-propilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-hexil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropil-carbamoil)-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-difluoro-butil]-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.

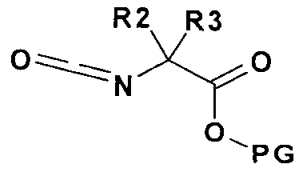
9. Un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I o la y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I o la y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I o la y/o un solvato o hidrato del compuesto de la fórmula I o la y/o un N-óxido de los compuestos de las fórmulas I o la, según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

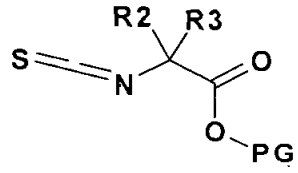



(II)

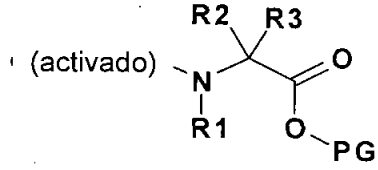
en la que A y B son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula I o Ia con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o IIIc




(IIIa)

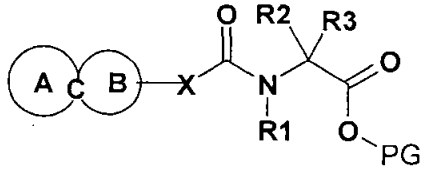



(IIIb)

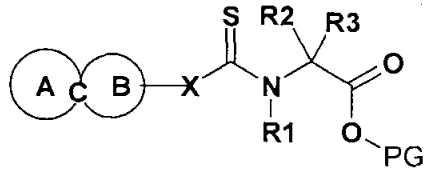



(IIIc)

en las que X, R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula I o Ia, 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



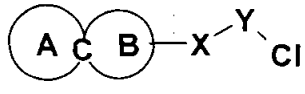

(IVa)



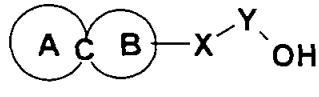

(IVb)

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 Ia, o

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

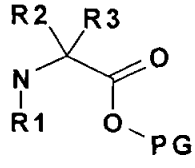



(Va)




(Vb)

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

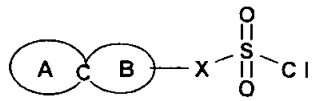


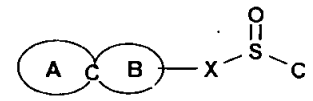

(VI)

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

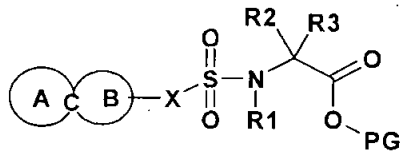
ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de la fórmula I o Ia, o

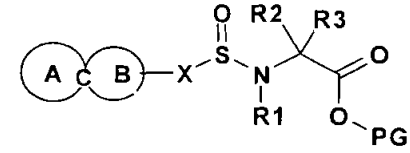
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIa o VIIb en las que A, B y X son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula I o Ia


(VIIa)


(VIIb)

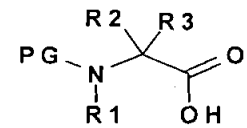
con un compuesto de fórmula VI


(VIIIa)

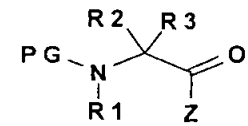

(VIIIb)

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 la fórmula I o Ia, o

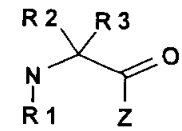
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX


(IX)

con una amina Z en la que Z es como se ha definido en el compuesto de las fórmulas I o Ia 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 la fórmula I o Ia, o

e) separar un compuesto de fórmula I o Ia preparado por los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de la fórmula I o 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 la fórmulas I o la preparado por 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 la fórmulas I o la preparado por los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de la fórmula I o la, 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.

10. Un medicamento caracterizado por un compuesto de la fórmula I o la según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un vehículo, aditivo y/u otros principios activos y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

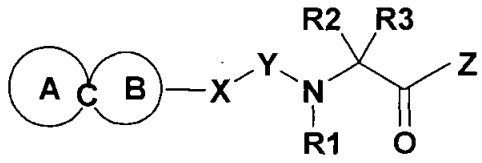
11. El uso del compuesto de la fórmula I o la según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para producir un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de la degradación ósea anormalmente elevada, alergias, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, SDRA, trombosis arterial, asma, ateromas, 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, neuropatía crónica o 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, traumatismo de la médula espinal, invasión celular de tumor, infecciones víricas, pérdida de dientes, cáncer de pecho, cáncer intestinal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, tumor cerebral, sarcoma de Kaposi, leucemia de células B y T, cáncer de pulmón, cáncer de nódulos linfáticos, cáncer pancreático, cáncer de próstata y sarcomas.

**Resumen**

NITRILOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA

La invención se refiere a compuestos espiránicos heterocíclicos sustituidos de la fórmula I

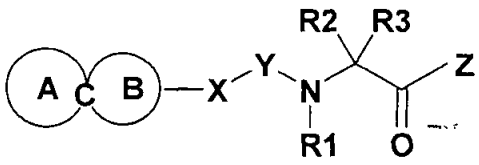



(I)

que inhiben catepsinas, a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

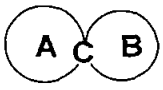
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,




(I)

y/o todas las formas estereoisómeros del compuesto de la fórmula Ia y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula Ia, y/o solvatos o hidratos del compuesto de la fórmula Ia, 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 independiente, según el tamaño de anillo, está mono, di, tri, tetra o pentasustituido 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 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, -O-$CF_3$, -Si-$(CH_3)_3$, -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-($C_0$-$C_3$)-C(O)-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, -S-$CF_3$, -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 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, 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 azetidinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, 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, pteridinilo, 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 esta independientemente 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-($C_1$-$C_8$)-, –O-alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -alquilo-($C_1$-$C_8$), –O-alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_8$), en el que cada uno de los radicales alquilo 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 el 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 es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquil-($C_0$-$C_4$)-O-alquil-($C_1$-$C_4$), -alquil-($C_0$-$C_5$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_8$), -alquilen-($C_0$-$C_2$)-arilo, en el que arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 trisustituido 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

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 trisustituido 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 trisustituido 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, -fluoro-alquilo-($C_1$-$C_3$), -O-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 trisustituido de forma independiente con R8 o -alquilen-($C_0$-$C_6$)-Het, en el que Het es como se ha definido antes y cada uno del alquileno y el Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido 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 nitróge-

no puede contener adicionalmente, según el tamaño del anillo, uno o dos heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el anillo heterocíclico 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-,

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

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

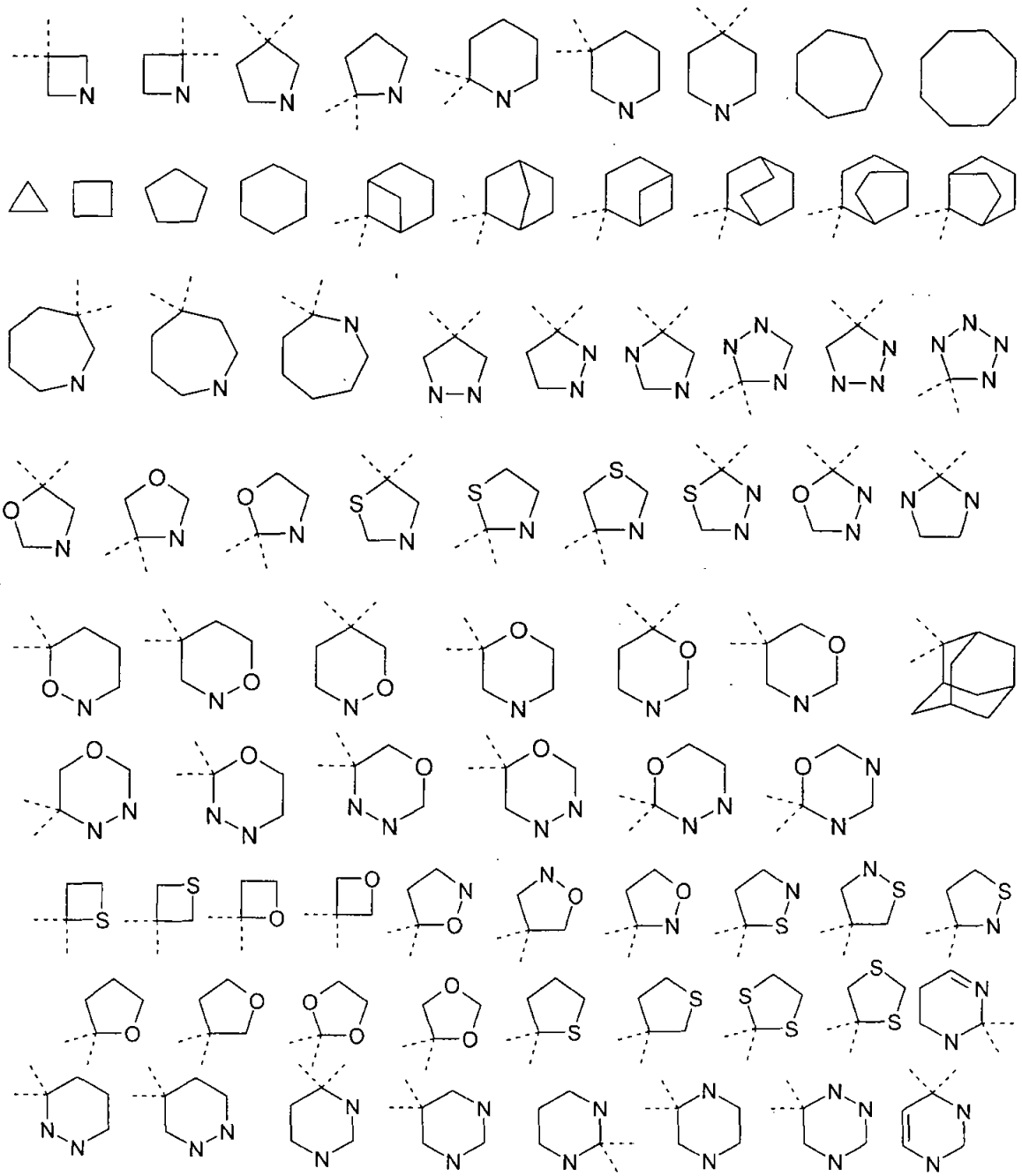
R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-($C_1$-$C_6$), -fluoroalquilo-($C_1$-$C_3$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_4$)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido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

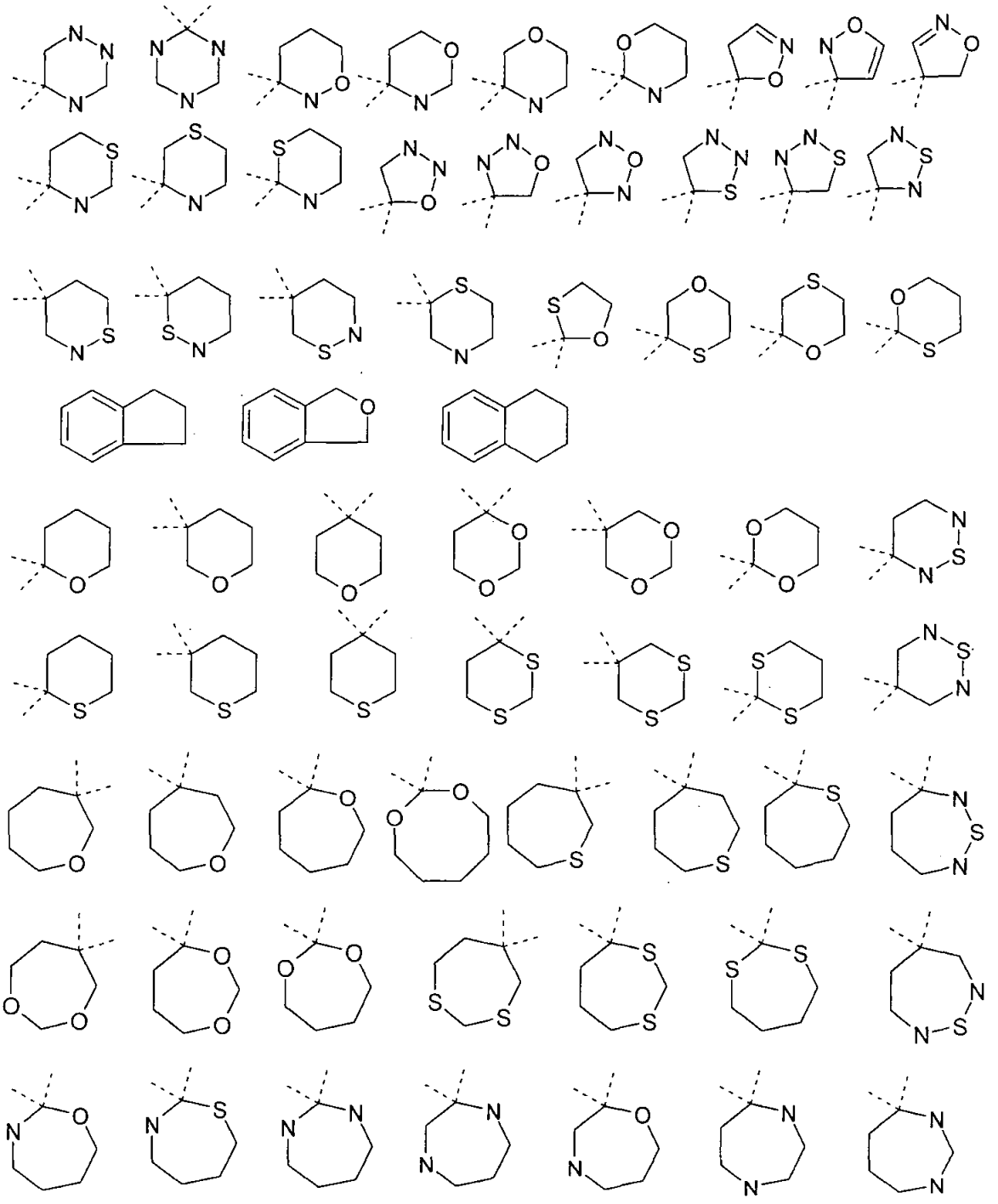
R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor,

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 trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

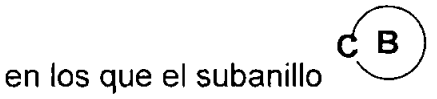
2. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

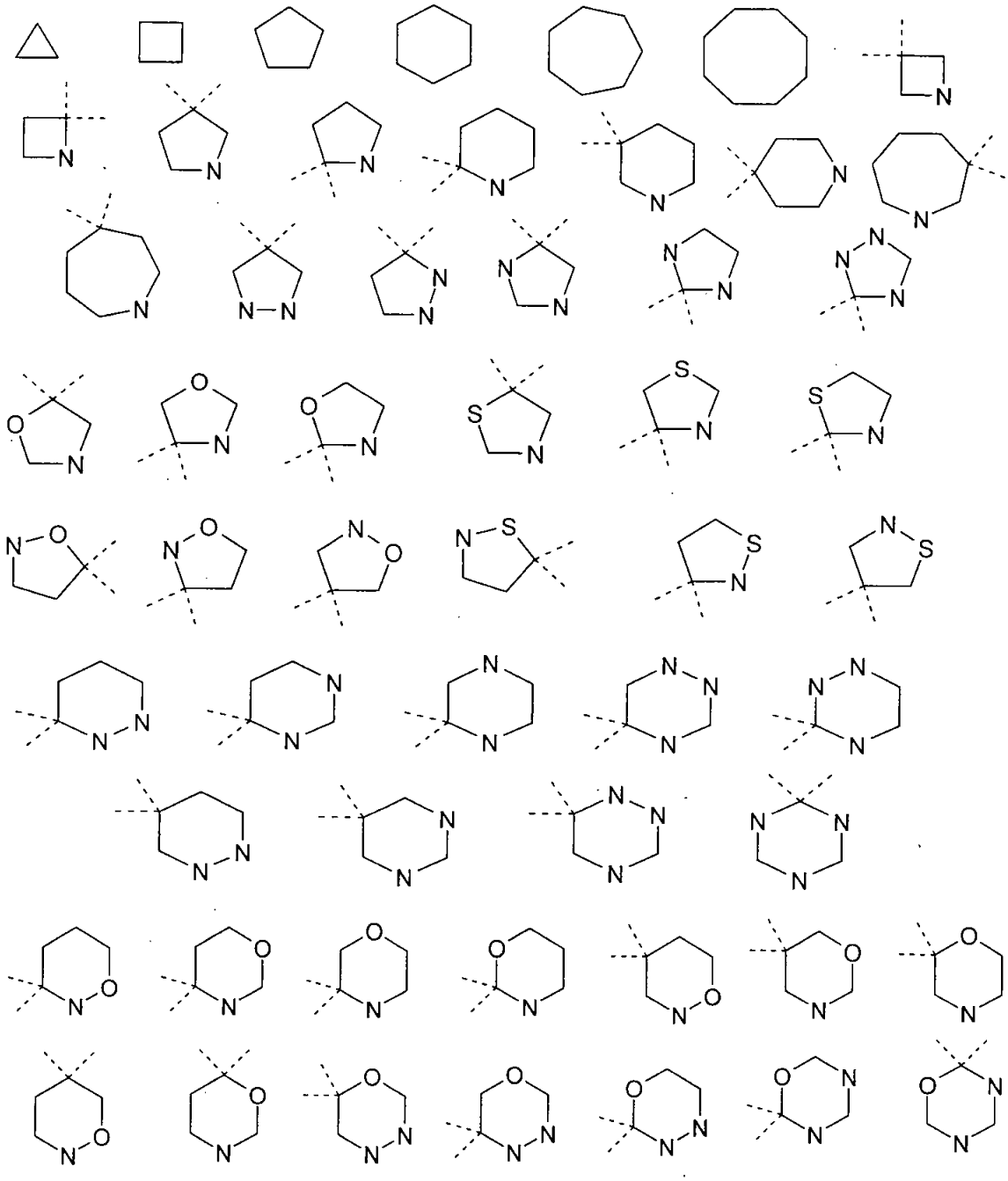
el subanillo  se ha seleccionado del siguiente grupo



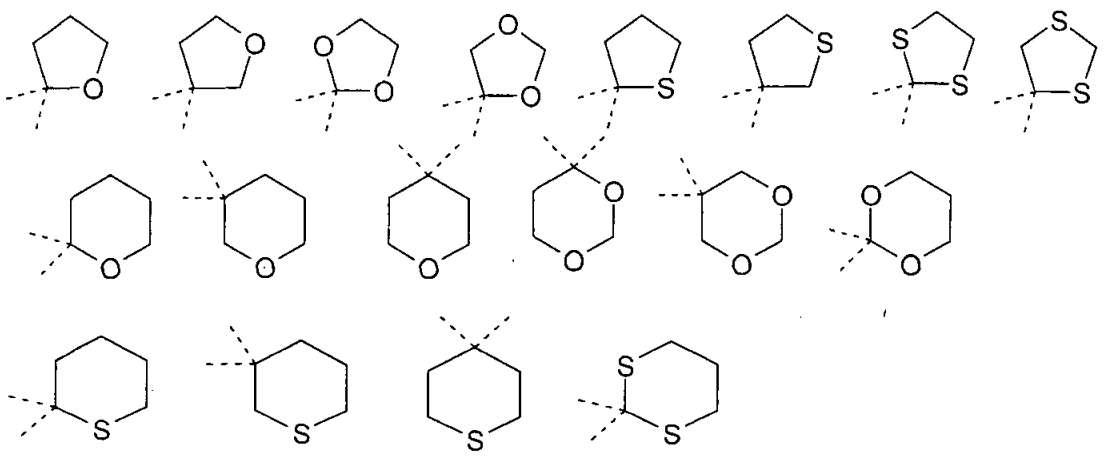


en los que las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, o se pueden condensar a los mismos sistemas anulares adicionales, y

en los que el subanillo  se ha seleccionado del siguiente grupo

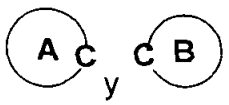


5



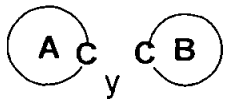
donde las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, y los dos subanillos A y B no están sustituidos o están de forma independiente mono a tetrasustituidos con R4, y los radicales X, Y, R27, p, R26, R24, R25 y R4 se define cada uno como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

los subanillos  se han seleccionado en cada caso 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 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, y los radicales X, Y, R27, p, R26, R24, R25 y R4 se define cada uno como se ha definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 1, en la que

los subanillos  y  se selecciona cada uno independientemente 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 la que cada uno de los dos subanillos no está sustituido o de forma independiente según el tamaño del anillo, está 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-($C_0$-$C_4$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_6$)-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 trisustituido de forma independiente con R8, o -alquilo-($C_0$-$C_4$), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R9,

R8 es fluoro, 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 cada uno de forma independiente es 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 trisustituido 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-($C_1$-$C_6$), -alquilen-($C_0$-$C_6$)-cicloalquilo-($C_3$-$C_8$), -$SO_t$-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,

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

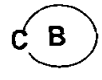
R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo que se selecciona del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor,

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, que se selecciona del grupo de aziridina, azetidina, diazetidina, diaziridina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, imidazolidina, morfolina, oxadiazinano, oxadiazolidina, oxatianano, oxatiolano, oxazetidina, oxazolidina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrazinano, tiadiazolidina, tiazetidina, tiaziridina, tiazolidina, tietano, tirano, tiomorfolina, tiazetidina, triazinano o triazolidina, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10 o flúor.

5. Un compuesto de la fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en 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,

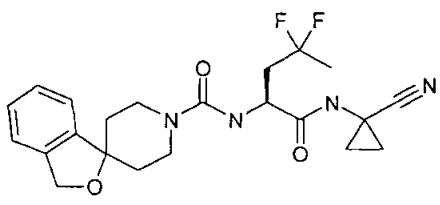
el subanillo 

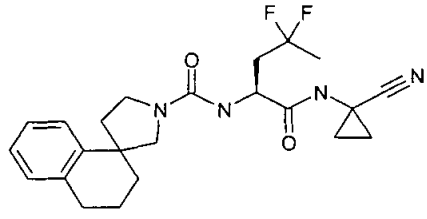
se selecciona del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolina, oxazolidina, piperidina y pirrolidina, tetrahidrofurano y

en los que cada uno de los dos subanillos no está sustituido, o de forma independiente según el tamaño del anillo está mono, di o trisustituido con R4,
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,
R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de piperidina, el cual no está sustituido o está sustituido con -alquilo-($C_1$-$C_4$).

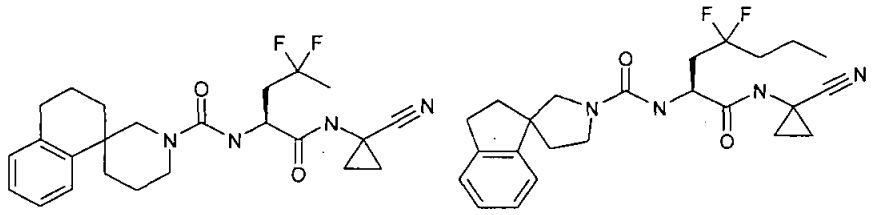
6. Un compuesto de la fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que es el compuesto N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,4-dioxa-8-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-aza-

espiro[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-cianociclopropil-carbamoil)-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-cianociclopropil-carbamoil)ciclohexil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(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-cianociclopropil-carbamoil)-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-cianociclopropil-carbamoil)-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-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida.





N-[(S)-1-(1-cianociclopropil-carbamoil)-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,

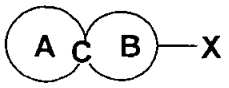


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-butil]-2-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida, N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanamida, 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-difluoro-hexil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropil-carbamoil)-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-(cianometil-carbamoil)-3,3-difluoro-butil]-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-cianociclopropil-carbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida.

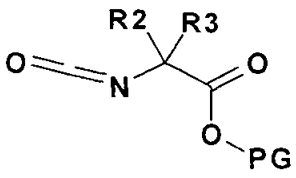
7. Un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula Ia y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula Ia y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula Ia y/o un solvato o hidrato del compuesto de la fórmula Ia y/o un N-óxido de los compuestos de las fórmulas Ia, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

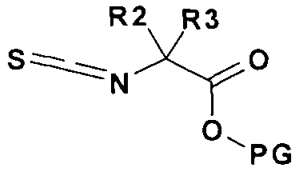



(II)

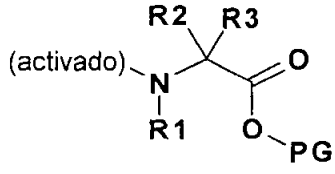
en la que A y B son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula Ia con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o IIIc




(IIIa)



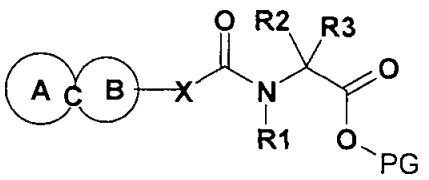

(IIIb)



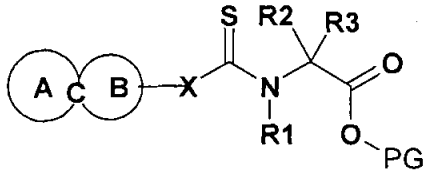

(IIIc)

en las que X, R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula Ia, 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



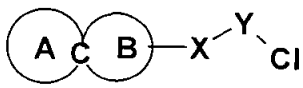

(IVa)



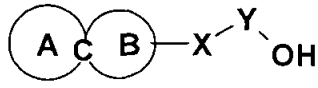

(IVb)

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 Ia, o

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

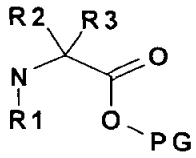



(Va)




(Vb)

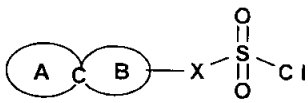
con un compuesto de fórmula VI en la que R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de la fórmula Ia y PG es un grupo protector éster



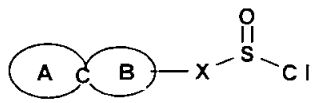

(VI)

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 la fórmula Ia, 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 la fórmula Ia

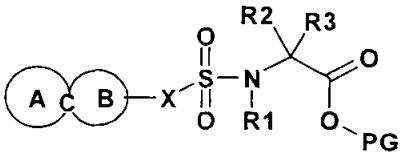



(VIIa)

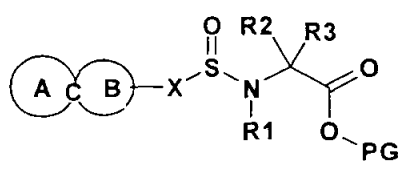



(VIIb)

con un compuesto de fórmula VI



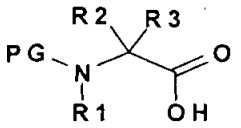

(VIIIa)




(VIIIb)

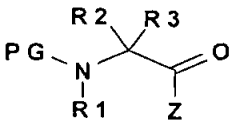
para dar un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb resultante, después de convertir el éster en el correspondiente ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de la fórmula Ia, o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



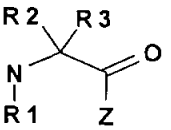
(IX)

con una amina Z, en la que Z es como se ha definido en el compuesto de la fórmula Ia 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 la fórmula Ia, o

e) separar un compuesto de fórmula Ia preparado por los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de la fórmula 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 la fórmulas Ia preparado por los procedimientos a), b), c) o d) en forma libre o liberarlo 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 la fórmula Ia preparado por los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de la fórmula 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.

8. Un medicamento caracterizado por un compuesto de la fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un vehículo, aditivo y/u otros principios activos y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

9. El uso del compuesto de la fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para producir un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia 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 Graves, 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, neuropatía crónica o 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, traumatismo de la médula espinal, invasión celular de tumor, infecciones víricas, pérdida de dientes, cáncer de pecho, cáncer intestinal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, tumor cerebral, sarcoma de Kaposi, leucemia de células B y T, cáncer de pulmón, cáncer de nódulos linfáticos, cáncer pancreático, cáncer de próstata y sarcomas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **MANFRED SCHUDOK, MICHAEL WAGNER, ARMIN BAUER, ANNA KOHLMANN**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

| (30) Prioridad | (31) **Nº Prioridad** | (32) **Fecha** | (33) **País** |
|---|---|---|---|
| | **10 2006 025 630.1** | **01/06/2006** | **DE** |

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **23/05/2007**
Nº de solicitud **PCT/EP2007/004550**

(87) Publicación internacional
Fecha: **06/12/2007**
Nº publicación: **WO 2007/137738 A1**

(54) Título: **NITRILOS ESPIROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA**

256

Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00000-0000
Fecha: 2008-11-25 14:15:41 Dep: 2020 NUEVA CRACIONI
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 255

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

# REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

| | USUARIO | RADICADOR |
|---|---|---|
| **PATENTE DE INVENCION ( X ) MODELO DE UTILIDAD ( )** | (X) | ( ) |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente | ( X ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( X ) | ( ) |
| - Descripción de la invención | ( X ) | ( ) |
| - Dibujos de ser estos pertinentes | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( X ) | ( ) |

**COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )**

**DISEÑO INDUSTRIAL ( )**

| | | |
|---|---|---|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( ) | ( ) |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )**

**EZQUEMA DE TRAZADO ( )**

| | | |
|---|---|---|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica del Esquema de Trazado | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( ) | ( ) |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )**

Firma responsable: Sandra Rodríguez

Fecha: Nov. 25 08

757

# REPUBLICA DE COLOMBIA
## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 8 125263 |
| | Solicitud internacional | PCT/EP2007/004550 |
| | Fecha inicio fase nacional | 01/01/2009 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 0584 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ENE. 2009
adpa11

258

**CASTELLANOS & Co.**
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor
**Jefe de la División de Nuevas Creaciones**
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00002-0000
Fecha: 2009-02-12 15:30:56 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Expediente No **08.125.263**
Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional para: **NITRILOS ESPIROCICLICOS COMO INHBIDORES DE PROTEASA**
Solicitante: **SANOFI-AVENTIS**

## RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

**LUIS PATIÑO LEIVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 0584 notificado el 23 de enero de 2009 atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Establece el funcionario examinador que:

"La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante".

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones, me permito presentar el siguiente documento:

- Copia del documento de cesión debidamente legalizado junto con su traducción oficial.

Cumplido así con lo dispuesto, atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Jefe,

Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A - 09 - Bogotá
Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, 12 FEB. 2009

P20232

Form-2-B-SPECIMEN

(Case: DE 2006/020 CO PCT)

259

Patino

# ASSIGNMENT

Los suscritos
(We, the undersigned)

1) Dr. Manfred Schudok, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
2) Dr. Michael Wagner, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
3) Dr. Armin Bauer, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
4) Dr. Anna Kohlmann, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania

Los Inventores son ciudadenos de: 1) - 3) Alemania; 4) Estados Unidos De América
(The inventors are citizens of: 1) - 3) Germany; 4) USA)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título Viriplos Espirociclicos como inhibidores de proteasa
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**Spirocyclic nitriles as protease inhibitors**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de **sanofi-aventis,** domiciliada en **174 avenue de France, 75013 Paris, Francia**
(attachments, to **sanofi-aventis** domiciled in **174 avenue de France, 75013 Paris, France**)

Firma de los cedentes
Firmado en _____
El _____

Signatures of Assignors
Signed at Frankfurt am Main, Germany
on 19.11.2006

**Inventors:**

1st.: _____ (Manfred SCHUDOK)

2nd.: _____ (Michael WAGNER)

3rd.: _____ (Armin BAUER)

4th.: _____ (Anna KOHLMANN)

**sanofi-aventis**

_____
***Dieter Breuer(Approved Signatory)***

Signature of Assignee
Signed at **Frankfurt am Main, Germany**
On _____

Firma del Cesionario
Firmado en
el

**to be legalized**

**Nummer 1208/2008 der Urkundenrolle**

Der Notar versichert, dass er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs.1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No.7 BeurkG (Law of Notarization). This question was answered in the negative.

Vorstehende, vor mir anerkannte Unterschriften von

It is officially certified hereby that

1. Dr. Manfred Schudok, Eppstein,
2. Dr. Michael Wagner, Alsbach,
3. Dr. Armin Bauer, Sulzbach,
4. Dr. Anna Kohlmann, Frankfurt,
5. Dieter Breuer, Frankfurt,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, dass
Herr Dieter Breuer allein
zeichnungs- und vertretungsberechtigt
ist für die

At the same time it is confirmed, that
Mr. Dieter Breuer is entitled to
sign and represent in legally binding
manner the

**sanofi-aventis in Paris/Frankreich**

laut mir vorliegender Vollmacht.

according to the letter of authorization, which is before me.

Frankfurt am Main, den 12. Dezember 2008

Friedrich,
Notar/Notary

**Kostenrechnung:**

| | |
|---|---|
| Wert: 10.000,-- € | |
| Gebühr §§ 141,32,45 Kost.O. | 13,50 € |
| Gebühr § 150 Kost.O. | 13,-- € |
| Mehrwertsteuer 19 % | 5,04 € |
| insgesamt | 31,54 € |

Notar

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Klaus Peter Friedrich
und die Echtheit des beigedrückten Dienststempels
wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur
Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankfurt am Main, den 19.12.08
Der Präsident des Landgerichts
In Vertretung

Franke

## APOSTILLE

### (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Klaus Peter Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
   Notars

**Bestätigt**

**5. in Frankfurt/Main** **6. am 12.01.09**
**7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts**
**8. unter Nr. 91 Ea A 180**
**9. Siegel/Stempel** **10. Unterschrift**

**i.V. Franke**

Traducción Oficial del Alemán de la Certificación, la Nota de Gastos y la Apostille adjuntas al documento de cesión mediante el cual los inventores Manfred Schudok, Michael Wagner, Armin Bauer y Anna Wagner ceden la invención titulada "Nitrilos espirocíclicos como inhibidores de proteasa" a la compañía sanofi-aventis, domiciliada en 174 avenue de France, 75013 París, Francia.

---

**Registro Notarial Número 1208/2008**

El Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 Sección 1 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue respondida negativamente.

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por:

1. Doctor Manfred Schudok, domiciliado en Eppstein,
2. Doctor Michael Wagner, domiciliado en Ansbach,
3. Doctor Armin Bauer, domiciliado en Sulzbach,
4. Doctora Anna Kohlmann, domiciliada en Frankfurt,
5. Dieter Breuer, domiciliado en Frankfurt.

Todos ellos son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo, se certifica que el mencionado Señor Breuer se encuentra legalmente autorizado para firmar y representar individualmente de forma vinculante a la compañía

sanofi-aventis

domiciliada en París / Francia,

de conformidad con el poder que me ha sido presentado y que he tenido a la vista.

264

**APOSTILLE**

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: Klaus Peter Friedrich
3. En su calidad de: Notario Público nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial: del Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 12.01.09
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No. 91 Ea A 180
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
   EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma:
    En representación: Franke

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2009 FEB 10 A 10:48

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

87392 2

CUYA FIRMA SE HALLA EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

CANCILLERIA DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 57375 $10

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

# REPUBLICA DE COLOMBIA
# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 265

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 8 125263 |
| | Solicitud internacional | PCT/EP2007/004550 |
| | Fecha inicio fase nacional | 01/01/2009 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 8986 |
| | Folios | 1 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 15 OCT. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11