

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 404**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 487/10** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2012** **E 12781301 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2773644**

54 Título: **Compuestos de azetidina, composiciones y su uso como inhibidores de hepóxido-hidrolasa soluble**

30 Prioridad:

**01.11.2011 EP 11187364**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.08.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CECCARELLI, SIMONA M.;**  
**GUEROT, CARINE y**  
**KNUST, HENNER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 580 404 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de azetidina, composiciones y su uso como inhibidores de hepóxido-hidrolasa soluble.

5 SECTOR DE APLICACIÓN

La presente invención, se refiere a derivados de azetidina, de utilidad para la terapia y / o profilaxis en un paciente, y de una forma particular, a inhibidores de la Epóxido-Hidrolasa Soluble (sEH – [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a Soluble Epoxide Hidrolase] -). Los compuestos en cuestión, son de utilidad para el tratamiento de enfermedades mediatizadas por sEH, incluyendo a los estados de enfermedades genitourinarias, a los estados de enfermedades con dolor, a los estados de enfermedades respiratorias, a los estados de enfermedades cardiovasculares, a los estados de enfermedades metabólicas, a los estados de enfermedades neurológicas, a los estados de enfermedades inmunológicas, a los estados de enfermedades inflamatorias, al cáncer, a la neuropatía, a la apoplejía, a la disfunción endotelial, a la prevención de eventos isquémicos, y a la protección de los órganos finales.

Las hepóxido-hidrolasas, son un grupo de enzimas, las cuales catalizan la adición de agua a un epóxido, dando ello como resultado un diol vecinal (véase, a dicho efecto, el trabajo de Hammock et al (1997) en Comprehensive Toxicology: Biotransformation -, Toxicología Comprensiva: Biotransformación -, (Elsevier, New York), páginas 283 - 305). Diversos tipos de epóxido-hidrolasas, se han venido caracterizando en los mamíferos, incluyendo a la epóxido-hidrolasa soluble (sEH), también conocida como epóxido-hidrolasa citosólica, colesterol epóxido-hidrolasa, leucotrieno A4 (LTA4) hidrolasa, hepoxilin epóxido-hidrolasa, y epóxido-hidrolasa microsomal (mEH, de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes microsomal epoxide hidrolase] -) (véase, a dicho efecto, el trabajo de Fretland y Omiecinski, en Chemico-Biological Interactions, - Interacciones químico-biológicas, 129: 41 - 59 (2000)). Las hepóxido-hidrolasas, se han venido encontrado en una gran variedad de tejidos, en los vertebrados, incluyendo al corazón, a los riñones, y al hígado.

La sEH en humanos (hsEH, EPHX2), es una enzima homodimérica bifuncional, la cual se encuentra localizada en ambos, el citosol y las peroxisomas, con actividad hidrolasa y fosfatasa (véase, a dicho, efecto el trabajo de Newman et al, en Prog. Lipid Res, 44: 1 – 51 (2005)). De una forma específica, la formación de hidrolasa C-terminal de la sEH, transforma cuatro regioisómeros de los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), a saber, los ácidos 5,6-, 8,9-, 11,12- y 14,15-epoxieicosatrienoico (EETs). Los productos generados mediante la hidrólisis de estos substratos, son los ácidos dihidroxieicosatrienoico, ó DHETS, o el ácido 5,6-, 8,9-, 11,12-, y 14,15-dihidroxieicosatrienoico, respectivamente, en donde, los efectos biológicos de los EETs, se encuentran disminuidos o eliminados (véase, a dicho efecto, el trabajo de Yu et al., en Circ. Res, 87: 992 - 7 (2000)). Así mismo, son también conocidos como siendo substratos, los epóxidos del ácido linolénico, los cuales son conocidos como leucotoxina o isoleucotoxina. Ambos, los EETs y las leucotoxinas, se generan mediante miembros de la familia del citocromo P450 monooxigenasa (véase, a dicho efecto, el trabajo de Capdevila et al., en J. Lipid Res., 41: 163 - 181 (2000)). Los requerimientos estructurales para la sEH, han sido descritos recientemente (véase, a dicho efecto, el trabajo de Morisseau et al., en Biochem. Pharmacol. 63: 1599 - 1608 (2002)), y se ha determinad así mismo, también, la estructura de los cristales, así como las estructuras de los co-cristales, con inhibidores (véase, a dicho efecto, el trabajo de Argiriadi et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 10637 - 10642 (1999)). Se ha descrito así mismo, también, una gran variedad de inhibidores de la sEH (véase, a dicho efecto, el trabajo de Mullin y Hammock, en Arch. Biochem. Biophys. 216: 423 - 439 (1982), el trabajo de Morisseau et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 8849 - 8854 (1999), y el trabajo de McElroy et al., en J. Med. Chem. 46: 1066 - 1080 (2003)). Se ha descrito, recientemente, una actividad fosfatasa para las formas fosforilzadas de hidroxiácidos grasos insaturados, para la hepóxido-hidrolasa, convirtiendo a ésta en un enzima bifuncional (véase, a dicho efecto, el trabajo Newman et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 1558 - 1563 (2003)).

El rol fisiológico de los EETs, se ha establecido, de la mejor forma, en la vasodilatación de los lechos vasculares. Las evidencias acumuladas, evidencian el hecho de que los EETs, funcionan, de hecho, como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio ó EDHFs (de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a endothelium-derived hyperpolarizing factors), (véase, a dicho efecto, el trabajo de Campbell et al., en Circ. Res. 78: 415 - 423 (1996)). Los EETs, se forman en las células endoteliales, inducen la vasodilatación en las células del músculo liso vascular, mediante un mecanismo, el cual tiene como resultado la activación de los canales de potasio "maxi K", con la consiguiente hiperpolarización y relajación (véase, a dicho efecto, el trabajo de Hu y Kim, en Eur. J. Pharmacol. 230: 215 - 221 (1993)). Se ha mostrado el hecho de que, el 14,15-EET, ejerce sus efectos fisiológicos, uniéndose a los receptores de la superficie celular, los cuales se regulan mediante el AMP cíclica intracelular, y mediante un mecanismo de transducción de señal, el cual involucra a la proteína quinasa A (véase, a dicho efecto, el trabajo de Wong et al., en J. Lipid Med. Cell Signal. 16: 155 - 169 (1997)). Más recientemente, se ha demostrado el hecho consistente en que, esta relajación dependiente de los EET, en el músculo liso coronario, acontece mediante una proteína de unión a nucleótidos de guanina G<sub>s</sub>α, acompañada de un ADP-ribosilación (véase, a dicho efecto, el trabajo de Li et al., en Circ. Res. 85: 349 - 56 (1999)). De una forma alternativa, el canal catiónico TRPV4, ha mostrado, recientemente, el hecho de que éste se activa mediante el 5,6-EET, en las células endoteliales vasculares de la aorta del ratón (véase, a dicho efecto, el trabajo de Watanabe et al., en Nature 424: 434 - 438 (2003)). Este hecho, ha generado un interés en los EETs y la epóxido-hidrolasa, como objetivos o dianas para los

antihipertensivos. De hecho los ratones macho sEH-knockout, tienen una presión sanguínea reducida, si se compara con los controles del tipo salvaje (véase, a dicho efecto, el trabajo de Sinal et al., en J. Biol. Chem. 275: 40504 - 40510 (2000)). Adicionalmente, además, la inhibición de la sEH, en la ratas espontáneamente hipertensivas, provocaba una reducción de la presión sanguínea (véase, a dicho efecto, el trabajo de Yu et al., en Circ. Res. 87: 992 - 998 (2000)).

Las simulaciones de los EET, o las intervenciones farmacológicas para bien ya sea incrementar la síntesis de los EETs, o bien ya sea prevenir la degradación de los EETs (con unos niveles reducidos de DHETs), se han propuesto como una estrategia terapéutica potencial, para una variedad de enfermedades. Se ha postulado así mismo, también, de una forma adicional, el hecho de que, la inhibición de la trayectoria de NF-kappaB, resultante de la inhibición de la sEH, podría tener unos efectos terapéuticos, en cuanto a lo referente a una variedad de estados de enfermedades (véase, a dicho efecto, el trabajo de Shen, en Expert Opin. Ther. Patents, 20 (7): 941 - 956 (2010)).

Los inhibidores de la sEH, han demostrado ser de utilidad para el tratamiento de los estados de enfermedades inflamatorias, tales como, por ejemplo, las consistentes en la artritis reumatoide, y en los estados de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión, el infarto de miocardio, las enfermedades renales, y la apoplejía isquémica (véase, a dicho efecto, el trabajo de Fang et al, en Drugs of the Future, - Fármacos del futuro -, 34 (7): 579 - 585 (2009), el trabajo de Shen, en Expert Opin. Ther. Patents, 20 (7): 941 - 956 (2010), la patente estadounidense US 2007 0 117 782; y el documento de publicación de la patente internacional WO 2003 / 002 555).

Se reivindicó una indicación adicional de los inhibidores de la sEH, para la neuropatía, en los pacientes aquejados de diabetes del tipo II (véanse, a dicho efecto, la patente estadounidense U S 2009 0 018 092 y el documento de publicación de patente internacional WO 2005 / 089 380).

Los inhibidote de la sEH, puede ser de utilidad para el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, incluyendo a los estados de desórdenes o trastornos del músculo liso, tales como los consistentes en la disfunción eréctil, en la vejiga hiperactiva, en las contracciones uterinas, y en síndrome de intestino irritable (véanse, a dicho efecto, la patente estadounidense U S 2009 0 270 452, la patente estadounidense U S 2009 082 402, y el documento de publicación de la patente internacional WO 2008 / 074 678). Los inhibidores de sEH, se propusieron para reducir la infiltración pulmonar mediante neutrófilos (véanse, a dicho efecto, la patente estadounidense US 2005 0 222 252, y la publicación del documento de patente internacional WO 2005 / 094 373), y éstos parecieron ser sinérgicos en la reducción del número de neutrófilos en el pulmón, indicando el hecho de que, los inhibidores de la sEH, pueden ser de utilidad para tratar los estados de enfermedades pulmonares obstructivas, los estados de enfermedades restrictivas de las vías respiratorias, y el asma (véase, a dicho efecto, el trabajo de Shen, en Expert Opin. Ther. Patents, 20 (7): 941 - 956 (2010), y la patente estadounidense U S 2005 0 222 252).

Los inhibidores de la sEH, se reivindicaron así mismo, también, como siendo de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático (véase, a dicho efecto, la publicación del documento de patente internacional WO 2009 / 062 073).

Los inhibidores de la sEH, se reportaron así mismo, también, como siendo de utilidad en los síndromes metabólicos, incluyendo a la obesidad, a la hipertensión, a la diabetes, y a la hipercolesterolemia (véase, a dicho efecto, el trabajo de Shen, en Expert Opin. Ther. Patents, 20(7): 941 - 956 (2010), y la patente estadounidense US 2008 0 221 105).

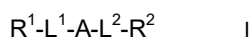
Según parecía, los inhibidores de la sEH, son efectivos en el tratamiento de los estados de enfermedades inmunológicas y autoinmunológicas, mediatizados por linfocitos T (véase, a dicho efecto, la publicación del documento de patente WO 2000 / 23 060).

Estudios adicionales, revelaron el efecto de los inhibidores de la sEH, en la reducción del daño procedente de la apoplejía (véase, a dicho efecto, la patente estadounidense US 2006 0 148 744).

Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, siendo, los citados compuestos, para el tratamiento de enfermedades mediatizadas por sEH, incluyendo a los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades del dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la nefropatía, la apoplejía, al disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de órganos finales, y medicamentos basados en el un compuesto en concordancia con la invención, en el control o la prevención de enfermedades.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere a derivados de azetidina de la Fórmula I:



en donde

A se selecciona de entre el grupo consistente en Ia, Ib or Ic:

5

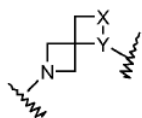


Ia

10 en donde

X es N ó CH;  
Y es NH ó CH<sub>2</sub>; ó

15



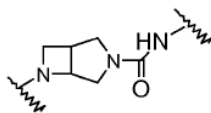
Ib

20

en donde

X es NH ó CH<sub>2</sub>;  
Y es N ó CH; ó

25



Ic;

30

en donde

L<sup>1</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>3</sub>-C(O)-;

35

L<sup>2</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>3</sub>-C(O)-;

40

R<sup>1</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, adamantilo, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde tal fenilo, heteroarilo ó adamantilo, se encuentra insustituido o sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde tal fenilo ó heteroarilo se encuentra insustituido ó sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>5</sup> es halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, ó -C(O)OR<sup>4</sup>, ó

50

estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, con la excepción de (4-bromofenil)[6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazaespiro[3,3]hept-1-il]metanona, 6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-(fenilmetil)-1,6-diazaespiro[3,3]-heptano, 2,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,6-diazaespiro[3,3]heptano y 2-fenil-6-(fenilmetil)-2,6-diazaespiro[3,3]-heptano, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>-, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no es un enlace, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>-, y con la condición de que, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sean diferentes.

55

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### 60 Definiciones

Los términos técnicos y científicos, los cuales se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, tienen los significados comúnmente entendido por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica a la cual pertenece la presente invención, a menos de que éstos se definan de otro modo. Las referencias estándar las cuales exponen los principios generales de la farmacología, incluyen a la obra de Goodman y Gilman titulada The Pharmacological Basis of Therapeutics, - Bases farmacológicas de la terapéutica -, 10<sup>a</sup> Edición, McGraw Hill

65

Companies Inc., New York (2001).

La frase "un", ó "una" entidad, tal y como ésta se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una o más de dichas entidades; así, por ejemplo, un compuesto, se refiere a uno o más compuestos, o a por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), uno ó más (o "una o más"), y "por lo menos uno" (o "por lo menos una"), pueden utilizarse aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma intercambiable.

Tal y como éste se utiliza aquí, en esta especificación, bien ya sea en una frase transicional, o bien ya sea en el cuerpo de la cadena, los términos "comprende(n)", y "que comprende(n)" (o "comprendiendo"), deben interpretarse como teniendo un significado abierto. Esto significa el hecho de que, los términos, deben interpretarse como siendo sinónimos con las frases "que tiene(n) por lo menos" (o "teniendo por lo menos"), o "que incluye(n) por lo menos" (o "incluyendo por lo menos"). Cuando éste se utiliza en el contexto de un proceso, el término "comprendiendo" (o "que comprende", significa el hecho de que, el proceso en cuestión, incluye por lo menos las etapas mencionadas, pero que éste puede incluir etapas adicionales. Cuando éste se utiliza en el contexto de un compuesto o una composición, el término "comprendiendo" (o "que comprende(n)", significa el hecho de que, el compuesto o composición, incluye por lo menos los rasgos distintivos o características, o componentes, pero que éste puede también incluir, así mismo, rasgos distintivos o características o componentes adicionales.

Tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, y a menos de que se indique específicamente de una forma distinta, la palabra "o", se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y / o", y no en el sentido "exclusivo" de "o / O" (o bien ya sea / o bien ya sea")

Tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, y a menos de que se indique de otro modo, los términos "incluyendo" y "(que) incluye(n)", se usan en sentido de "incluyendo, pero no de una forma limitada".

El término "alquilo, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un radical hidrocarburo, monovalente, de cadena lineal o de cadena ramificada, el cual tiene de uno a siete átomos de carbono (alquilo C1-C7). De una forma particular, alquilo es "alquilo", alquilo (C1-C6). C<sub>0</sub> se refiere a un enlace. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen a metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo, (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo, (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo, (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y 1-heptilo.

Los términos "haloalquilo" ó "haloalquilo inferior", se refiere a "alquilo" ó "alquilo inferior", de la forma la cual se ha definido aquí, en este documento de solicitud de patente, en donde, uno o más átomos de carbono, se encuentran sustituido por uno o más átomos de halógeno.

El término "alcoxi", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo -O-alquilo, en donde, "alquilo", es tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo a sus isómeros. "Alcoxi inferior", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, denota un grupo "alcoxi", con un "alquilo inferior", tal y como éste se ha definido, previamente, arriba.

Los términos "haloalcoxi" ó "haloalcoxi inferior" se refieren a un grupo "alcoxi" ó "alcoxi inferior", en donde, uno o más átomo de carbono, se encuentran sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

"Halo" ó "halógeno", se refiere a F, Cl, Br, ó I.

El término "heteroarilo", se refiere radicales carboxílicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en los cuales, por lo menos un átomo del anillo, es un nitrógeno, consistiendo, el resto de los átomos del anillo, en carbono. Los ejemplos para "heteroarilo", incluyen a los pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. De una forma particular, "heterarilo", es pirimidinilo.

El término "estado de enfermedad genitourinaria", se refiere a estados de enfermedades, los cuales se encuentran asociados con el tracto urinario, incluyendo a la vejiga interactiva; a la obstrucción de la salida; a la insuficiencia de la salida; a la hiperplasia prostática benigna; a la cistitis intersticial, a la disfunción eréctil varonil, y a la hipersensibilidad pélvica. De una forma particular, los compuestos de la presente invención, pueden ser de utilidad en el tratamiento de los síntomas asociados con los estados de enfermedades anteriormente mencionados, arriba, tales como, por ejemplo, la urgencia, la frecuencia, la capacidad alterada de la vejiga, la incontinencia, el umbral de la micción, las contracciones de la vejiga inestable, la espasticidad del esfínter, la hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), la inestabilidad del detrusor, la hiperplasia prostática benigna (BPH - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a benign prostatic hyperplasia] -), la enfermedad de la estructura uretral, los tumores, las reducidas

tasas de caudal de flujo, la dificultad en iniciar la micción, la urgencia, la hipermovilidad uretral, la deficiencia intrínseca del esfínter, la incontinencia mezclada, la incontinencia por estrés, el dolor pélvico, la cistitis (celular) intersticial, la prostatodinia, la prostatitis, la vulvudinia, la uretritis, la orquialgia, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

5 El término “estado de enfermedad”, se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno, o indicación. “Estado de enfermedad respiratoria”, se refiere a todos los estados de enfermedades del tracto respiratorio, incluyendo a la bronquitis aguda; al asma; a la bronquitis crónica; a la influenza; a la fibrosis pulmonar; al síndrome de la muerte infantil súbita; al síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; a la enfermedad pulmonar intersticial; 10 y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a chronic obstructive pulmonary disease] -)

15 “Estados de enfermedad del dolor”, significa cualquier estado de enfermedad del dolor, incluyendo al dolor neuropático; al dolor inflamatorio; al dolor quirúrgico; al dolor visceral; al dolor dental; al dolor premenstrual; al dolor central; a dolor crónico; a dolor debido a las quemaduras; al dolor debido a la migraña o cefalea en racimos; el dolor debido a la lesión de los nervios; el dolor debido a la neuritis; las neuralgias; el dolor debido al envenenamiento; el dolor debido a lesión isquémica; el dolor del cáncer; el dolor relacionado con la infección vírica, parasítica o bacteriana; la lesión post-traumática; o el dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

20 “Estados de enfermedad metabólica”, significa cualquier estado de enfermedad metabólica, incluyendo a la obesidad; la hipertensión; la diabetes; y las dislipidemias, incluyendo a la hipercolesterolemia.

25 “Estados de enfermedad inflamatoria”, significa cualesquiera estados de enfermedad, caracterizados por una inflamación, incluyendo a la inflamación renal; a la inflamación hepática; a la inflamación vascular; a la inflamación del pulmón; a las enfermedades inflamatorias relacionadas con los ojos; a la artritis reumatoidea (RA); la enfermedad del intestino inflamatorio; a la enfermedad de Crohn; a la colitis ulcerante; a la psoriasis; a la dermatitis por contacto; a las reacciones retardadas de hipersensibilidad; a la colitis ulcerante; a la rinitis alérgica; o a la dermatitis atópica. De una forma particular, el estado de enfermedad inflamatoria, es la artritis reumatoidea (RA).

30 “Estados de enfermedades cardiovasculares”, significa los estados de enfermedad, los cuales involucran al corazón o a los vasos sanguíneos, incluyendo a la hipertrofia cardíaca; la arritmia cardíaca; la cardiomiopatía, la enfermedad coronaria del corazón; la aterosclerosis; la restenosis; la cardiomegalia; el infarto de miocardio; o el fallo cardíaco congestivo.

35 “Estados de enfermedad neurológica”, significa cualesquiera estados de enfermedad del sistema nervioso, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer; a la enfermedad de Pick; a la enfermedad corticobasal; a la palsy supranuclear progresiva; a la demencia frontotemporal y parkinsonismo, a la esclerosis lateral amiotrófica; al síndrome de Guillain-Barré; al síndrome de Möbius; y al síndrome de Tourette.

40 “Apoplejía”, significa una apoplejía ó hemorrágica (embolia), de una forma particular, una apoplejía isquémica.

45 “Protección de los órganos finales”, se refiere a la protección de los órganos mayores alimentados por el sistema circulatorio, de los daños debidos a una hipertensión, una hipotensión, o una hipovolemia incontroladas, incluyendo a la protección renal, a la protección de cerebro, y a la protección cardíaca.

“Eventos isquémicos”, significa a los eventos relacionados con la cascada isquémica, incluyendo a las lesiones de perfusión.

50 “Estados de enfermedades inmunológicas”, incluye (1) estados de enfermedades autoinmunes, (2), estados de enfermedad asociadas con las respuestas inmunes mediatizadas por los linfocitos T, (3) los trasplantes; a los rechazos alógrafos y xenógrafos, y (4) la enfermedad relativa al injerto versus huésped.

55 “Estados de enfermedades autoinmunes”, significa cualesquiera estados los cuales se generen mediante una respuesta inmune hiperactiva del cuerpo, contra las sustancias y los tejidos los cuales se encuentran normalmente presentes en el cuerpo, incluyendo a los siguientes estados de enfermedades: la tiroiditis de Hashimoto; el lupus heritematoso sistémico; la autoinmunidad de los receptores; la anemia hemolítica autoinmune; la púrpura trombocitopénica autoinmune; la hepatitis autoinmune; la esclerodermia; la polimiositis; la anemia perniciososa; al enfermedad de Addison idiopática; la resistencia adrenérgica a los fármacos; la urticaria y la dermatitis atópica; el engioedema autoinmune; la anemia aplásica autoinmune; la disautonomía autoinmune; la hepatitis autoinmune; la 60 hiperlipidemia autoinmune; la inmunodeficiencia autoinmune; la enfermedad autoinmune del oído medio (AIDP – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a autoimmune inner ear disease] -); la miocarditis autoinmune; la pancreatitis autoinmune; la retinopatía autoinmune; la púrpura trompocitopénica autoinmune (ATP); y la urticaria autoinmune.

65 “Enfermedad asociada con las respuestas inmunes mediatizadas por linfocitos T”, significa cualesquiera estados de enfermedad asociados con las respuestas inmunes mediatizadas por linfocitos T, incluyendo a los siguientes

estados de enfermedades: la esclerosis múltiple; la psoriasis; los eritemas; la queratitis; la enfermedad de Crohn; la rinitis; el eczema; la sensibilidad fotoalérgica; el shock por endotoxinas; y la sarcoidosis.

Los términos “cáncer”, y “canceroso”, se refieren o describen a una condición o trastorno fisiológico, o bien la describe, en los pacientes, los cuales se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor”, comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al carcinoma; al linfoma; al blastoma; al sarcoma, y a la leucemia o malignidades linfoides. De una forma más particular, los ejemplos de tales tipos de cáncer, incluyen al cáncer de células escamosas (tal como, por ejemplo, el cáncer de células cancerosas epiteliales), al cáncer de pulmón, incluyendo al cáncer de pulmón de células pequeñas, al cáncer de pulmón de células no pequeñas “NSCLC” (de sus siglas en inglés, correspondientes a “non-small cell lung cancer”); al adenocarcinoma de pulmón y al carcinoma escamoso del pulmón; al cáncer del peritoneo; al cáncer hepatocelular; al cáncer gástrico o del estómago, incluyendo al cáncer gastrointestinal, al cáncer pancreático; al glioblastoma; al cáncer cervical; al cáncer de ovario; al cáncer de hígado; al cáncer de vejiga; al hepatoma; al cáncer de mama; al cáncer de mama, al cáncer de colon, al cáncer rectal, al cáncer colorrectal; al carcinoma endometrial o uterino; al carcinoma uterino; al carcinoma de las glándulas salivales; al cáncer renal o del riñón; al cáncer de próstata, al cáncer de vulva; al cáncer de tiroides; al carcinoma hepático, al carcinoma anal, al carcinoma de pene, así como al cáncer de la cabeza y del cuello.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, la cual, (i) trata lo previene el estado de enfermedad particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas del estado de enfermedad particular, ó (iii) evita o retarda el inicio de uno o de más síntomas del estado de enfermedad particular, los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco, puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, enlentecer en alguna extensión y, de una forma preferible, parar) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (a saber, enlentecer en alguna extensión y, de una forma preferible, parar) la metástasis tumoral; inhibir en alguna extensión el crecimiento del tumor; y / o liberar, en alguna extensión, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En cuanto a la medida o extensión en la que el fármaco puede evitar o prevenir el crecimiento y / o eliminar (matar) las células cancerosas existentes, éste puede tratarse de un fármaco citostático y / o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, puede medirse la eficacia, tal como, por ejemplo, mediante la valoración del tiempo de la progresión de la enfermedad (TTP –[de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a disease progresión] -) y / o determinando la tasa de respuesta (RR –[del inglés, response rate] -). En el caso de los estados de enfermedades inmunológicas, la cantidad terapéuticamente efectiva, es una cantidad suficiente para hacer decrecer o aliviar un desorden o trastorno alérgico, los síntomas de un estado de enfermedad autoinmune y / o inflamatorio, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda (tal como, por ejemplo, el asma).

El término “estereoisómeros”, se refiere a compuestos los cuales tienen una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a lo referente a la organización u orden de disposición de los átomos o de los grupos de átomos, en el espacio. Los estereoisómeros, incluyen a los diastereómeros, a los anantiómeros, y por el estilo.

“Diastereómero”, se refiere a un estereoisómero con dos centros o con más centros de quiralidad, y cuyas moléculas no son imágenes especulares, la una con respecto a la otra. Los diastereómeros, tienen unas propiedades físicas diferentes, tales como, por ejemplo, las consistentes en los puntos de fusión, en los puntos de ebullición, y en las propiedades espectrales, y las reactividades. Las mezclas de diastereómeros, pueden separarse, mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como los consistentes en la electroforesis y la cromatografía.

“Enantiómeros”, se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, los cuales no son imágenes especulares superpuestas, la una con respecto a la otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas las cuales se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma general, siguen las instrucciones de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, - Diccionario de términos químicos -, (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compuestos", - Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos, existen en formas activas, es decir, éstos tienen la capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, ó R y S, se utilizan para denotar la configuración absoluta de una molécula, alrededor de su centro o centros quiral(es). Los prefijos d y l, ó (+) y (-), se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano, mediante el compuesto, significando, (-) ó 1, el hecho de que, el compuesto, es levorrotatorio. Un compuesto, el cual lleva el prefijo (+), ó d, es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros, son idénticos, excepto en cuanto a lo referente al hecho consistente en que, éstos, son imágenes especulares, la una con respecto a la otra. A un estereoisómero específico, se le puede también hacer referencia, así mismo, como un enantiómero, y a una mezcla de tales tipos de isómeros, se le hace también referencia, a menudo, como una mezcla enantiomérica. A una mezcla 50 : 50 de enantiómeros, se le hace referencia como una mezcla racémica o como un racemato, el cual puede acontecer, allí en donde no haya habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o en un proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato”, se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

El término "tautómero", o "forma tautomérica", se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías, los cuales son inconvertibles, vía una barrera de baja energía. Así, por ejemplo, los tautómeros protónicos (a los cuales se les conoce así mismo, también, con el nombre de tautómeros prototópicos), incluyen a interconversiones, vía la migración de un protón, tal como isomerización de ceto-enoles y de imina – enamina. Los tautómeros de valencia, incluyen a interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

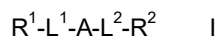
La frase "sales farmacéuticamente aceptables", tal y como éstas se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente aceptables, de un compuesto al cual se encuentra comprendido mediante la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen a ambas, las sales de adición de ácidos, y las sales de adición de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable, puede involucrar la inclusión de otra molécula, tal como la consistente en un ión acetato, un ión succinato, u otro contra-ión. El contra-ión, puede ser cualquier porción, orgánica o inorgánica, la cual estabilice la carga en el compuesto progenitor de origen. De una forma adicional, una sal farmacéuticamente aceptable, puede tener uno o más átomos cargados en su estructura. En los casos, en donde, múltiples átomos cargados, son parte de una sal farmacéuticamente aceptable, pueden tener múltiples contra-iones. Así de este modo, una sal farmacéuticamente aceptable, puede tener uno o más átomos cargados y / o uno o más contra-iones, tales como, por ejemplo, una sal dihidrocloruro o diformiato.

"Sal de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptable", se refiere a aquellas sales, las cuales retienen su efectividad y propiedades biológicas de las bases libres, y las cuales no son no deseables, ni desde el punto de vista biológico ni desde cualquier otro punto de vista, formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido carbónico, el ácido fosfórico y por el estilo, y con ácidos orgánicos, seleccionados entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, y sulfónicas de los ácidos orgánicos, tales como los consistentes en el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido aspártico, el ácido ascórbico, el ácido glutámico, el ácido antranílico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido embónico, el ácido fenilacético, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido benenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y el ácido salicíclico.

El término "sal de adición de bases, farmacéuticamente aceptables", incluye a aquellas sales derivadas de las bases inorgánicas, tales como las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio, y por el estilo. Las sales de adición de bases las cuales son particularmente destacables, son las sales de potasio, de sodio, de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de las bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, a las aminas sustituidas, incluyendo a las aminas sustituidas de origen natural, la aminas cíclicas y las resinas de intercambio iones, básicas, tales como las resinas consistentes en la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la tripropilamina, la etanolamina, el 2-dietilaminoetanol, la trimetamina, la diciclohexilamina, la lisina, la arginina, la histidina, la cafeína, la procaína, la hidrabamina, la colina, la betaína, la etilendiamina, la glucosamina, la metilglucamina, teobromina, las purinas, piperazina, la piperidina, la N-etilpiperidina, las resinas de poliamina, y por el estilo. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente destacables, son la isopropilamina, la dietilamina, la etanodiamina, la trometamina, la diciclohexilamina, la colina y la cafeína.

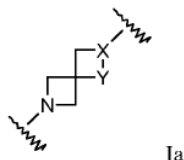
#### COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA SEH

La invención, se refiere a derivados de azetidina de fórmula I:

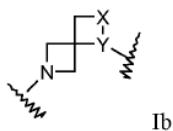


en donde,

A se selecciona de entre el grupo consistente en Ia, Ib ó Ic:



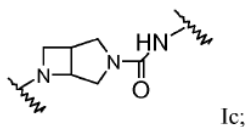
en donde, X es N ó CH; Y es NH ó CH<sub>2</sub>; ó



en donde, X es NH ó CH<sub>2</sub>; Y es N ó CH; ó



5



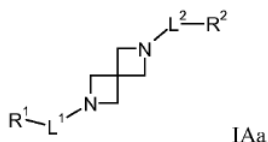
en donde

- 10 L<sup>1</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sup>3</sup>-C(O)-;  
 L<sup>2</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sup>3</sup>-C(O)-;  
 R<sup>1</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, adamantilo, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, heteroarilo ó adamantilo, se encuentra insustituido o sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;  
 15 R<sup>2</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó heteroarilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;  
 R<sup>5</sup> es halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, ó -C(O)OR<sup>4</sup>, ó estereoisómeros, tautómeros ó sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, con la excepción de (4-bromofenil)[6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazaespiro[3,3]hept-1-il]metanona, 6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-(fenilmetil)-1,6-diazaespiro[3,3]heptano, 2,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,6-diazaespiro[3,3]heptano y 2-fenil-6-(fenilmetil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>-, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no sea un enlace, con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>- y con la condición de que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sean diferentes.

25 Los compuestos de esta solicitud de patente, incluyen a por lo menos un grupo -C(=O)-NH- el cual exhibe una actividad inhibitoria inesperadamente mejorada, en comparación con los análogos con otras cadenas laterales.

30 A menos de que se especifique de otro modo, la línea rizadas, indica el lugar de un enlace.

35 En una forma de presentación de la fórmula I, X es N, e Y es CH<sub>2</sub>:



40 en donde

L<sup>1</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> es -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-;

45 R<sup>3</sup> es fenilo ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde, dicho fenilo ó heteroarilo se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup>;

50 R<sup>2</sup> es fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno;

R<sup>5</sup> es -C(O)OR<sup>4</sup>, ó

55 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-.

60 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup>.

En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4.

En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OR<sup>4</sup>.

5 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OH.

10 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OH, y L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-.

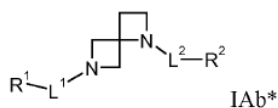
15 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OH, L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, y R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo, insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup>.

20 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OH, L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, y R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo, insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup> en las posiciones 2 y 4.

En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde R<sup>5</sup> es -C(O)OH, L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, y R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo, insustituido ó sustituido por dos halógenos en las posiciones 2 y 4.

25 En una forma de presentación de la fórmula IAa, L<sup>1</sup> es un enlace, -C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup> en la posición 4, y en donde, R<sup>5</sup> es -C(O)OH, L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, y R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo, insustituido ó sustituido por dos -Cl en las posiciones 2 y 4.

30 En una forma de presentación de la fórmula I, X es CH<sub>2</sub>, e Y es N:



en donde

40 L<sup>1</sup> es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-; ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

45 R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> es fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es halógeno, haloalquilo inferior, ó haloalcoxi inferior; ó

50 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-.

55 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo,-CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>.

60 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo,-CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en la posición 2 y / ó 4.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo,-CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en la posición 2 y / ó 4, en donde, dicho R<sup>5</sup> es halógeno or haloalcoxi inferior.

65 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo,-CH<sub>2</sub>-fenilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en la posición 2 y / ó 4, en donde, dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub>.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenil en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>, en donde dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub> y L<sup>2</sup> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH- ó -SO<sub>2</sub>-.

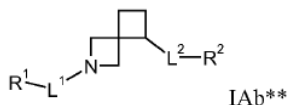
En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>, en donde, dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub>, L<sup>2</sup> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH- ó -SO<sub>2</sub>-, y R<sup>2</sup> es fenilo, pirimidinilo, ó -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>, en donde, dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub>, L<sup>2</sup> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH- ó -SO<sub>2</sub>-, y R<sup>2</sup> es fenilo, pirimidinilo ó -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en la posición 2 y / ó 4.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>, en donde, dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub>, L<sup>2</sup> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH- ó -SO<sub>2</sub>-, y R<sup>2</sup> es fenilo, pirimidinilo ó -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en posición 2 y / ó 4, en donde R<sup>5</sup>, es halógeno ó halolaquilo inferior.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*, L<sup>1</sup> es -NH-C(O)- ó -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>, en donde, dicho R<sup>5</sup> es -Cl ó-OCF<sub>3</sub>, L<sup>2</sup> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH- ó -SO<sub>2</sub>- y R<sup>2</sup> es fenilo, pirimidinilo ó -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup> en la posición 2 y / ó 4, en donde R<sup>5</sup>, es -F, -Cl ó-CF<sub>3</sub>.

En una forma de presentación de la fórmula I, X es CH<sub>2</sub>, e Y es CH:



en donde

L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> es -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH- ó -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-NH-;

R<sup>1</sup> es fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> es-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es halógeno, ó

estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>-.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un R<sup>5</sup>.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un R<sup>5</sup>, en la posición 2 ó 4.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un R<sup>5</sup>, en la posición 2 ó 4, en donde R<sup>5</sup> es halógeno.

**[0079]** En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un R<sup>5</sup>, en la posición 2 ó 4, en donde, R<sup>5</sup> es -Cl.

En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*, L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra

sustituido por un  $R^5$  en la posición 2 ó 4, en donde,  $R^5$  es -Cl y  $L^2$  es -NH-C(O)-NH- ó -C(O)-NH-.

5 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*,  $L^1$  es -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un  $R^5$ , en la posición 2 ó 4, en donde,  $R^5$  es -Cl,  $L^2$  es -NH-C(O)-NH- ó -C(O)-NH- y,  $R^2$  es -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos  $R^5$ .

10 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*,  $L^1$  es -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un  $R^5$  en la posición 2 ó 4, en donde,  $R^5$  es -Cl,  $L^2$  es -NH-C(O)-NH- ó -C(O)-NH-, y  $R^2$  es -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos  $R^5$  en las posiciones 2 y 4.

15 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*,  $L^1$  es -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un  $R^5$  en la posición 2 ó 4, en donde,  $R^5$  es -Cl,  $L^2$  es -NH-C(O)-NH- ó -C(O)-NH- y,  $R^2$  es -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos halógenos, en las posiciones 2 y 4.

20 En una forma de presentación de la fórmula IAb\*\*,  $L^1$  es -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por un  $R^5$  en la posición 2 ó 4, en donde,  $R^5$  es -Cl,  $L^2$  es -NH-C(O)-NH- ó -C(O)-NH- y  $R^2$  es -CH<sub>2</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos -Cl, en las posiciones 2 y 4.

Una forma de presentación de la fórmula I, es:



en donde:

30  $L^1$  es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

35  $L^2$  es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

$R^1$  es fenilo ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde dicho fenilo ó heteroarilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$ ;

40  $R^2$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos  $R^5$ ;

$R^4$  es hidrógeno o alquilo inferior;

$R^5$  es halógeno ó -C(O)OR<sub>4</sub>, ó

45 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-.

50 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>- y  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$ .

En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>- y  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$ , en la posición 4.

55 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>- y  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OR<sub>4</sub>.

60 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>- y  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OH.

65 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$ , en la posición 4, en donde  $R^5$  es -C(O)OH y  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>-.

En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OH,  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>- y  $R^2$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por dos  $R^5$ .

- 5 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OH,  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>- y  $R^2$  es fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra sustituido por dos  $R^5$  en la posición 2 y en la posición 4.
- 10 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OH,  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>- y  $R^2$  es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra sustituido por dos halógenos, en la posición 2 y en la posición 4.
- 15 En una forma de presentación de la fórmula IAc,  $L^1$  es un enlace, -C(O)-, ó -SO<sub>2</sub>-,  $R^1$  es fenilo ó pirimidinilo, en donde, dicho fenilo ó pirimidinilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un  $R^5$  en la posición 4, en donde,  $R^5$  es -C(O)OH,  $L^2$  es  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>- y  $R^2$  es fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra sustituido por dos -Cl, en la posición 2 y en la posición 4.
- 20 De una forma adicional, debe entenderse el hecho de que, cada forma de presentación la cual se refiere a un residuo específico A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L^1$  y  $L^2$ , de la forma la cual se describe aquí, en este documento de solicitud de patente, puede combinarse con cualquier otra forma de presentación la cual se refiera a otro residuo A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L^1$  y  $L^2$ , de la forma la cual se describe aquí, en este documento de solicitud de patente.
- 25 Esta solicitud de patente, proporciona un compuesto de la fórmula I, seleccionado de entre el grupo consistente en:

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 Ácido 4-[6-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico;  
 Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 30 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 6-(4-Clorofenilsulfonil)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;  
 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 (3-Fenil-propil)-amida del ácido bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 35 (3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 (3-Fenilpropil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 40 (R)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (S)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-ciclodibencil)urea;  
 (S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico;  
 45 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-pirimidin-2-il-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 Ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico, ó sus sales farmacéu-  
 ticamente aceptables.

- 50 Esta solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula I, seleccionada de entre el grupo consistente en:

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 55 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 (S)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; o sus sales  
 60 farmacéuticamente aceptables

La solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula IAa, seleccionada de entre el grupo consistente en:

- 65 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 Ácido 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico;

Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico; y 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 La solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula IAb\* seleccionado de entre el grupo consistente en:

N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 6-(4-Clorofenilsulfonil)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;  
 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 10 Bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida;  
 (3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 2-4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-Cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 2-Trifluorometoxibencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico; y  
 15 (3-fenilpropil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula IAb\*\*, seleccionado de entre el grupo consistente en:

20 (R)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (S)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea; y  
 (S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea; ó sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 La solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula IAc, seleccionado de entre el grupo consistente en:

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico ;  
 30 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico ácido 2;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-pirimidin-2-il-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 Ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico ácido; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención, y que se encuentran en el ámbito de la presente invención, se proporcionan en la Tabla que se proporciona abajo, a continuación. Estos ejemplos y preparaciones, los cuales se facilitan a continuación, se proporcionan con objeto de capacitar a aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a que éstas entiendan de una forma más clara la presente invención, y a capacitarles para en la práctica de ésta. Éstos ejemplos, no deben considerarse como siendo limitativos del  
 40 ámbito de la invención, sino meramente como siendo ilustrativos y representativos de ésta.

De una forma general, la nomenclatura la cual se utiliza en esta Solicitud de Patente, se basa en sistema computerizado consistente en el AUTONOMTM v.4.0, del Instituto Beilstein, para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC. Si existe una discrepancia entre la estructura representada y un nombre facilitado para dicha  
 45 estructura, deberá acordársele más peso a la estructura representada. De una forma adicional, si no se indica la estereoquímica de una estructura o de una porción, mediante, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, entonces, la estructura o la porción de la estructura, debe interpretarse como abarcando a la totalidad de los estereómeros de ésta.

50 La TABLA I, representa ejemplos de compuestos de azetidina de la Fórmula I:

TABLA I

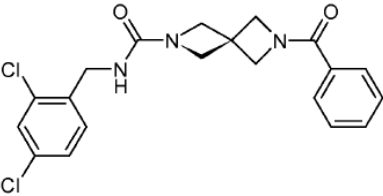
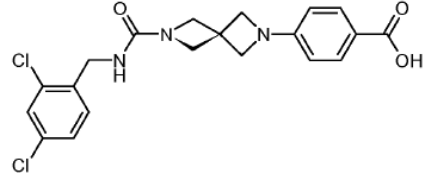
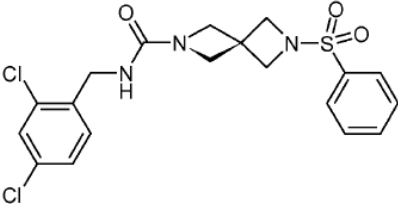
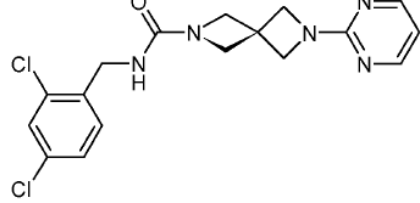
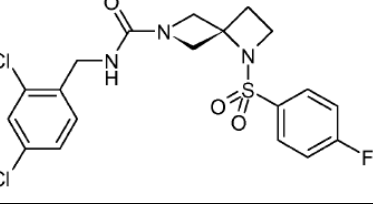
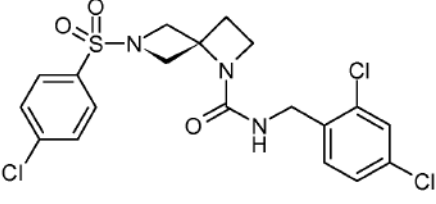
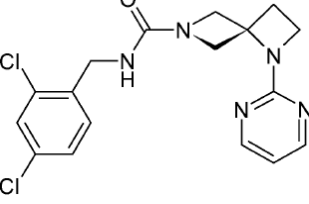
Ejemplo	Estructura	Nomenclatura	I <sub>50</sub> [nM]
1		2,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico	241
2		Ácido 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico	1260
3		Bencilamida del ácido 6-(2,4 dicloro-bencenosulfoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico	79
4		2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico	2323
5		N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida	284
6		6-(4-Clorofenilsulfoil)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida	321
7		N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida	125

TABLA I (1ª continuación)

Ejemplo	Estructura	Nomenclatura	I <sub>50</sub> [nM]
8		(3-Fenilpropil)-amida del ácido bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico	1980
9		(3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(4-clorobencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]-heptano-6-carboxílico	1993
10		Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-clorobencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico	2554
11		2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-clorobencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]-heptano-6-carboxílico	640
12		2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-clorobencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico	243
13		(3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometilbencenosulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico	476
14		(R)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenil-propil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida	2792



TABLA I (2ª continuación)

Ejemplo	Estructura	Nomenclatura	I <sub>50</sub> [nM]
15		(S)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida	288
16		(R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea	2689
17		(S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea	678
18		2,4-Dicloro-bencilamida del ácido <i>rac</i> -6-benzoil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico	183
19		2,4-dicloro-bencilamida del ácido <i>rac</i> -6-bencenosulfonyl-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico	238
20		2,4-Dicloro-bencilamida del ácido <i>rac</i> -6-pirimidin-2-il-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico	361
21		Ácido <i>rac</i> -4-[3-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico	<b>351</b>

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA SEH

5 Cualequiera materiales conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden utilizarse para llevar a cabo la presente la invención. Sin embargo, no obstante, aquí, en este documento de solicitud de patente, se describen los materiales y los procedimientos los cuales se prefieren. Los materiales, reactivos y por el estilo, a los cuales se les hace referencia en la descripción la cual se facilita a continuación y en los ejemplos, son susceptibles de poderse obtener de procedencia de fuentes comerciales, a menos de que se indique de otro modo.

10 La preparación de los compuestos de la presente invención, puede llevarse a cabo mediante vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la presente invención, se encuentran resumidas en los esquemas que se facilitan más abajo, a continuación. Para una descripción más detallada de las etapas individuales de reacción, véase la sección de Ejemplo, la cual se facilita más abajo, a continuación.

15 Es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacciones, en presencia o en ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos involucrados, y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en alguna extensión. La reacciones las cuales se describen, pueden tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa, no es crítica, para la presente invención. Es conveniente el  
 20 proceder a llevar a cabo las reacciones las cuales se describen, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde los  $-78^{\circ}\text{C}$ , hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar de una amplia forma, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, no obstante, un período de tiempo comprendido entre 0,5 horas y varios días, será usualmente suficiente para conseguir los intermediarios descritos de la invención. La secuencia de reacción no se encuentra no obstante limitada a la secuencia de reacción  
 25 la cual se encuentra representada en los esquemas, sino que en dependencia de los materiales de partida y de su respectiva reactividad, pueden modificarse libremente las etapas de la secuencia de reacción en cuestión.

30 En cada uno de los esquemas, puede ser ventajoso el proceder a separar los productos de reacción, los unos con respecto a los otros, y / o de los materiales de partida. Las mezclas diastereoméricas, pueden prepararse en sus diastereómeros individuales, en base a sus diferencias físicas y químicas, mediante procedimientos, los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tal como, mediante cromatografía y / o cristalización fraccionada. Los enantiómeros, pueden prepararse procediendo a convertir la  
 35 mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica, mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo, apropiado (tal como, por ejemplo, un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (tal como, por ejemplo, hidrolizando), los diastereoisómeros individuales, en sus correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros, pueden también prepararse, así mismo, mediante la utilización de una columna de HPLC, quiral.

40 Un estereoisómero individual, tal como, por ejemplo, un anantiómero, substancialmente exento de su estereoisómero, puede obtenerse mediante la resolución de una mezcla racémica, tal como la formación de diastereómeros, mediante la utilización de agentes de resolución (véase, a dicho efecto (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compuestos," - Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Cromatogr., 113 (3): 283 - 302). Las mezclas racémicas de los  
 45 compuestos de la presente invención, pueden separarse y aislarse mediante cualquier tipo de procedimiento apropiado, incluyendo a: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas, con compuestos quirales y la separación mediante una cristalización fraccionada, o mediante otros procedimientos, (2), la formación de compuestos diastereoméricos con agentes quirales derivatizantes, la separación de los diastereoisómeros, y la conversión de estereoisómeros puros, y (3) la separación de estereoisómeros substancialmente puros o enriquecidos, de una forma directa, bajo unas condiciones quirales. Véase, a dicho efecto, "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," - Estereoquímica de los fármacos, procedimientos analíticos y farmacología -, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

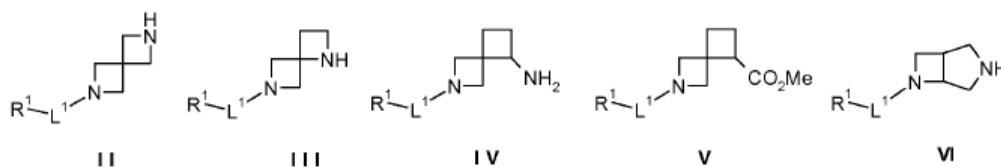
55 Las sales diastereoisoméricas, pueden formarse mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como las consistentes en la brucina, la quinina, la efedrina, la estricnina, la  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (enfetamina), y por el estilo, con compuestos asimétricos los cuales porten una funcionalidad ácida, tales como los consistentes en el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Las sales diastereoisoméricas, pueden estar inducidas a separarse, mediante una cristalización fraccionada o mediante cromatografía iónica. Para la separación de los  
 60 isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos quirales o sulfónicos, tales como el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico, ó el ácido láctico, puede tener como resultado la formación de sales diastereoisoméricas.

De una forma alternativa, el substrato a disolverse de nuevo, se hace hacer reaccionar con una enantiómero de un compuesto quiral, para formar un par diastereomérico (véase, a dicho efecto, (E. y Wilen, S. "Stereochemistry de Organic Compuestos", - Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., 1994, página 322). Los compuestos diastereoméricos, pueden formarse procediendo a hacer reaccionar compuestos asimétricos,

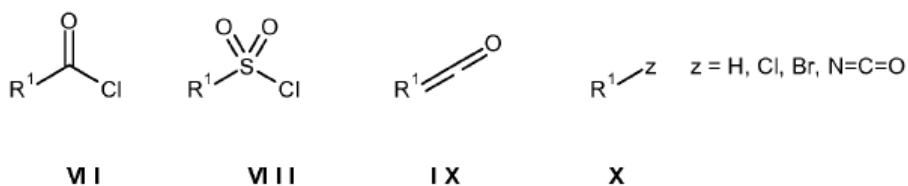
con reactivos derivatizantes, quirales, enantioméricamente puros, tales como los consistentes en los derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereoisómeros e hidrólisis, con objeto de proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para la determinación de la pureza óptica, involucra la realización de esteres quirales, tales como los consistentes en el éster de mentilo, tal como, por ejemplo, el cloroformiato de (-)-mentilo, en presencia de una base, ó éster de Mosher, el acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (véase, a dicho efecto, Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica, y procediendo a analizar el espectro de NMR, para la presencia de dos enantiómeros o diastereoisómeros atropisoméricos. Mediante el procedimiento (3), puede separarse la mezcla de dos enantiómeros, mediante cromatografía, mediante la utilización de una fase quiral estacionaria (véase, a dicho efecto, "Chiral Liquid Chromatography", - Cromatografía Líquida Quiral -, (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, New York; Okamoto, J. Cromatogr., (1990) 513: 375 -378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados, pueden distinguirse mediante procedimientos los cuales se utilizan para distinguir otras moléculas quirales, con átomos de carbono asimétricos, tales como los consistentes en la rotación óptica y dicromismo circular.

**Esquemas generales**

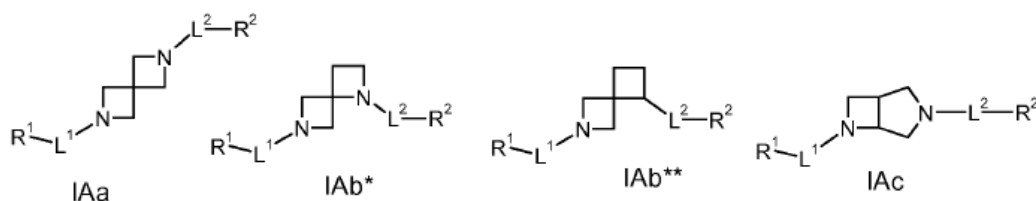
Los presentes compuestos de las fórmulas I, IAa, IAb\*, IAb\*\* y IAc, estereoisómeros, tautómeros, o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica, tal como, por ejemplo mediante los procedimientos los cuales se describen abajo, a continuación, procedimientos éstos, los cuales comprenden hacer reaccionar un compuesto de las Fórmulas II a VI,



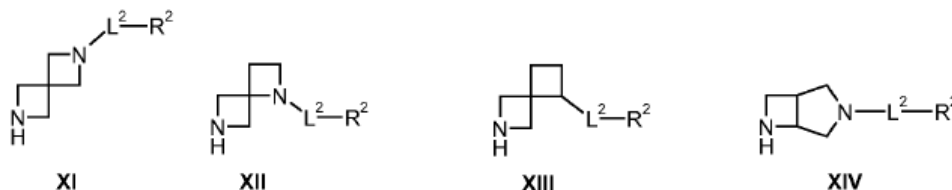
con un compuesto químico de las Fórmulas VII a X



en presencia de una base y de una forma adicional, para el compuesto químico de la Fórmula X, eventualmente, en presencia de un catalizador apropiado, a un compuesto de las Fórmulas I, IAa, IAb\*, IAb\*\* or IAc

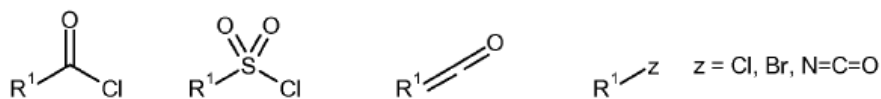


en donde L¹, L², R¹ y R², son tal y como éstas se han descrito anteriormente, arriba, o haciendo reaccionar un compuesto de las fórmulas XI a XIV



con un compuesto químico de las Fórmulas VII a IX ó XV

5



VII

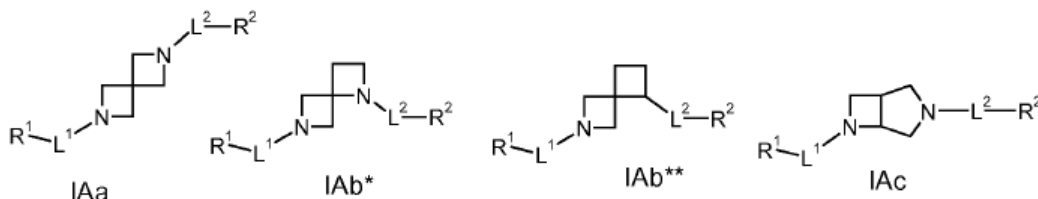
VIII

IX

XV

10 en presencia de una base y para un compuesto químico de la Fórmula XV, eventualmente, en presencia de un catalizador apropiado, a un compuesto de las Fórmulas I, IAa, IAb\*, IAb\*\* or IAc

15



20

en donde L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son tal y como éstas se han descrito anteriormente, arriba, y en caso deseado, convirtiendo un compuesto de las Fórmulas I, IAa, IAb\*, IAb\*\* ó IAc, en una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Los esquemas los cuales se facilitan abajo, a continuación, describen un procedimiento para la preparación de compuestos de las Fórmulas I, IAa, IAb\*, IAb\*\* ó IAc, de una forma más detallada. Los materiales de partida de las fórmulas las cuales se facilitan a continuación, son compuestos conocidos, o bien, compuestos los cuales pueden prepararse en concordancia con procedimientos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica.

30

Esquema 1

35

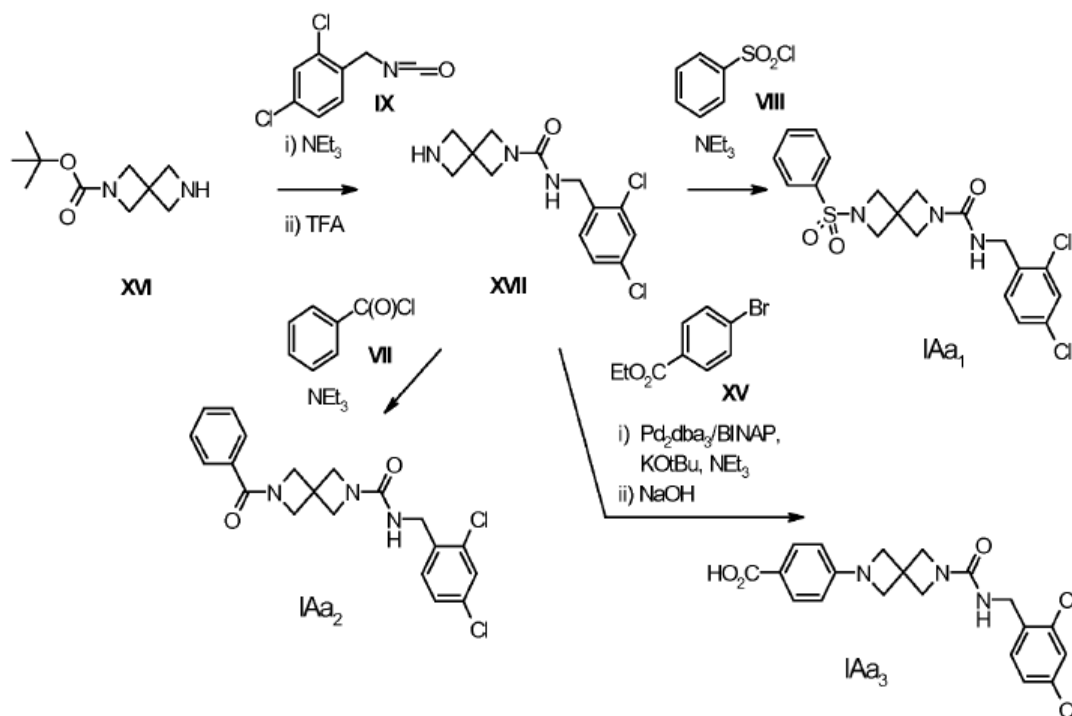
40

45

50

55

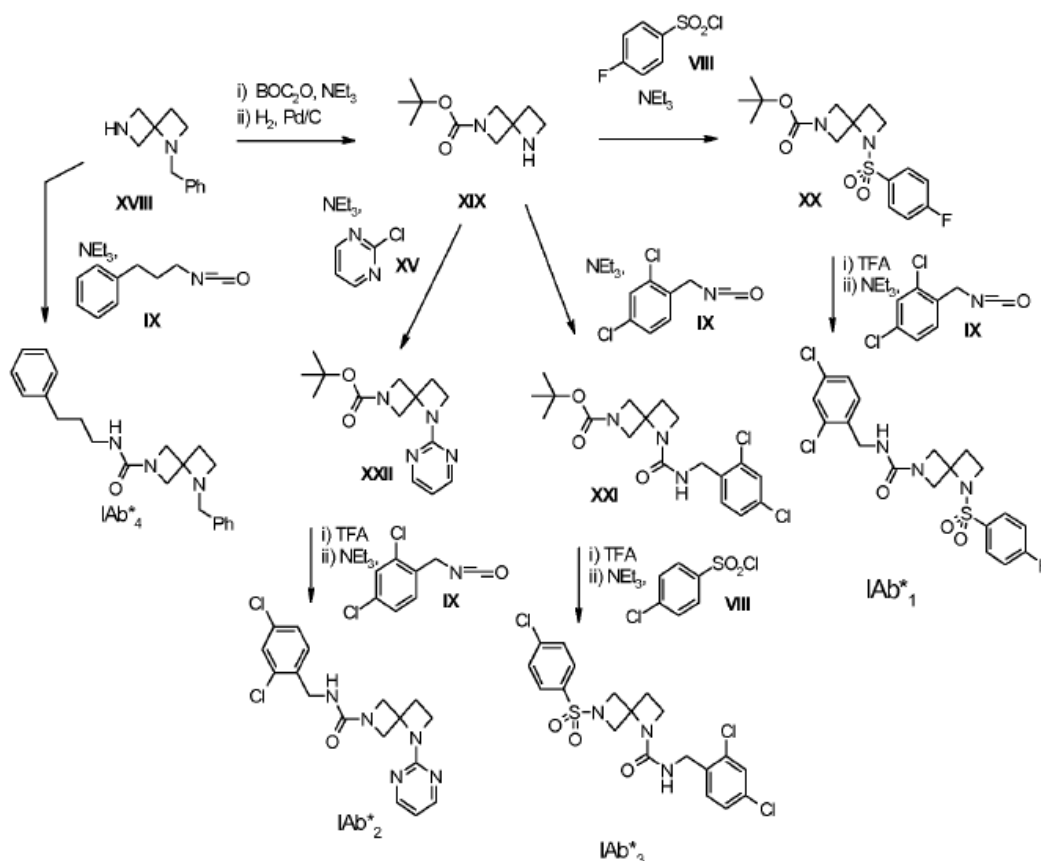
60



65 En concordancia con el esquema 1, los compuestos de la Fórmula IAa, pueden prepararse de la siguiente forma:

A solución agitada de 6-(tert.-butoxicarbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, Fórmula XVI, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano, se le añade un base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, seguido de un isocianato de la Fórmula IX, y la mezcla, se agita, a continuación, a la temperatura ambiente, o una temperatura elevada. Subsiguientemente, el producto resultante, se hace reaccionar con un ácido, tal como, por ejemplo, un fluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, para obtener una urea de la Fórmula XVII 2,4-dicloro-bencilamida del ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. Este compuesto XVII, se convierte en el producto final de la fórmula IAa, bien ya sea procediendo a hacer reaccionar la amina XVII, en un compuesto apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, con un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, la trietilamina, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, o bien ya sea haciendo reaccionar la amina XVII, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno, con un bromuro de alilo de la Fórmula XV, en presencia de una base apropiada, la trietilamina, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, o bien ya sea haciendo reaccionar la amina XVII, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno, con un bromuro de alilo de la Fórmula XV, en presencia de una base apropiada, la trietilamina, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, o bien ya sea haciendo reaccionar la amina XVII, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno, con un bromuro de alilo de la Fórmula XV, en presencia de una base apropiada, la trietilamina y el tert.-butilato de potasio, a una elevada temperatura, seguido de una reacción de saponificación, con un agente apropiado, tal como, por ejemplo, el hidróxido sódico acuoso. En un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el metanol ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

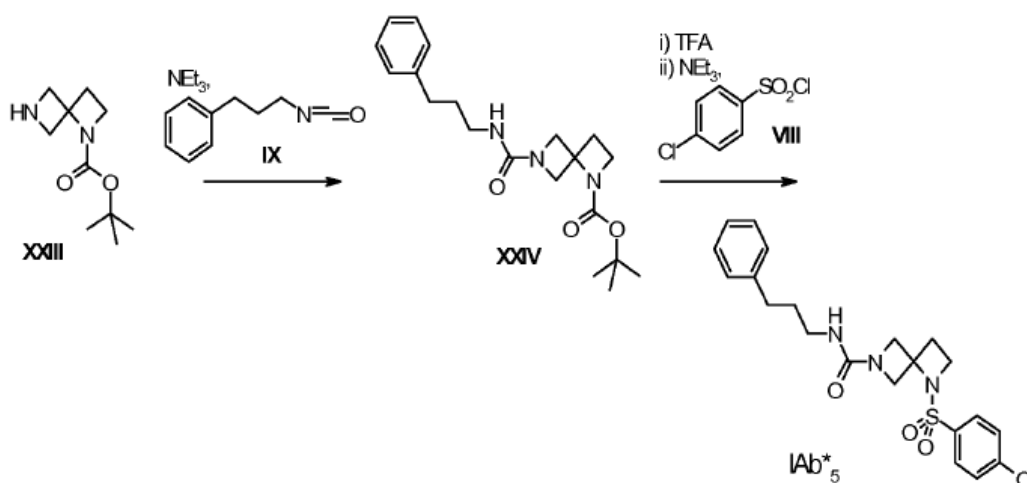
## Esquema 2



En concordancia con el esquema 2, los compuestos de la Fórmula IAa\*, pueden prepararse del siguiente modo: A una solución agitada de 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, Fórmula XVIII, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano, se le añade una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, seguido de un isocianato de la Fórmula IX, y la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. De una forma alternativa, el 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, Fórmula XVIII, se trata con un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, metanol, con una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, seguido de BOC<sub>2</sub>O y la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. La hidrogenación del producto resultante, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, a la temperatura ambiente, proporciona la amina XIX, la cual puede transformarse,

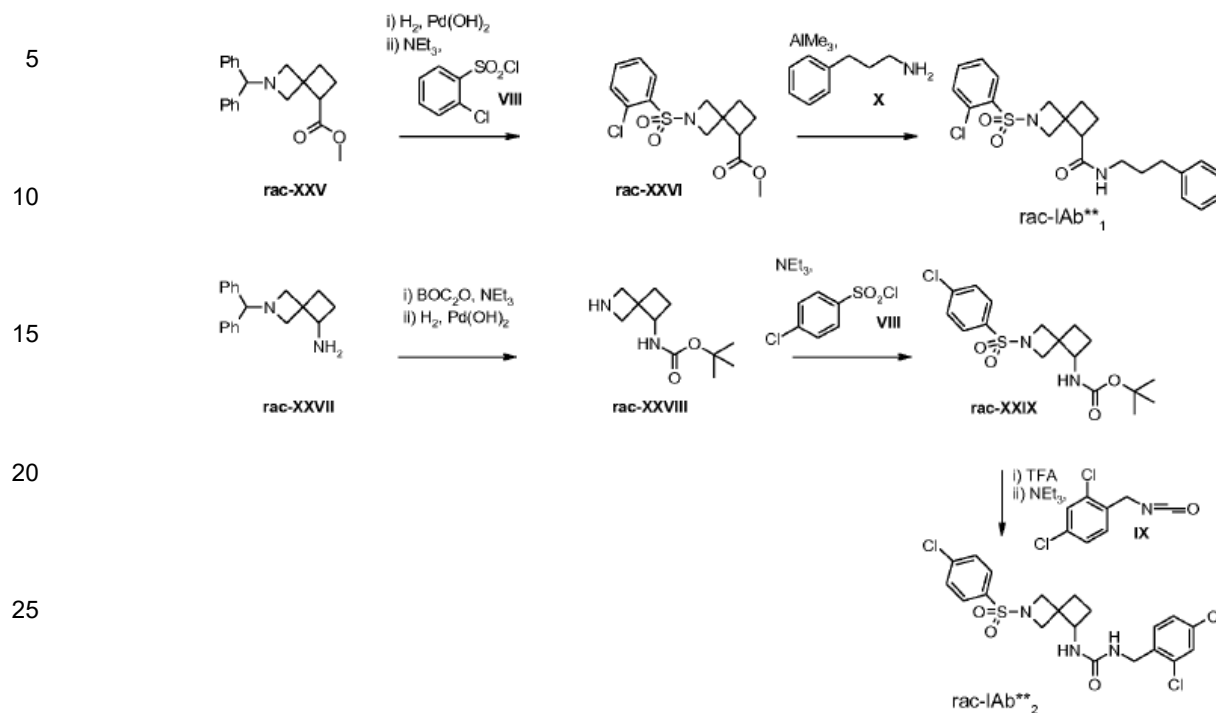
de una forma adición, procediendo a hacerla reaccionar, con un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, en una sulfonamida de la Fórmula XX, la cual se hace reaccionar, a continuación, con un ácido, tal como, por ejemplo, trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, seguido de una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, y un isocianato de la Fórmula IX a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, para obtener un producto final de la Fórmula IAb\*. La amina XIX, se convierte en la urea de la Fórmula XXI, haciéndola reaccionar en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, y un isocianato de la Fórmula IX, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, y que, a continuación, de una forma adicional, se convierte en un producto final de la Fórmula IAb\*, mediante la reacción con un ácido, tal como, por ejemplo, un trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, seguido de una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo el diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, y un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La amina XIX, se convierte en el intermediario XXII, mediante la reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo metanol, con una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, y 2-cloro-pirimidina de la Fórmula XV, a una elevada temperatura, la cual, se transforma, a continuación, en un producto final de la Fórmula IAb\*, mediante la reacción con un ácido, tal como, por ejemplo, un trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo el diclorometano, seguido de una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, y un isocianato of Fórmula IX, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

Esquema 3



En concordancia con el esquema 3, los compuestos de la Fórmula IAb\*, pueden prepararse de la siguiente forma: A una solución agitada de 1-(tert-butoxycarbonyl)-1,6-diaza-spiro[3.3]heptano, Fórmula XXIII, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, se le añade una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, seguido de un isocianato de la Fórmula IX y, la mezcla resultante, se agita, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, para obtener una urea de la Fórmula XXIV, la cual se transforma, a continuación, en un producto final de la Fórmula IAb\*, mediante la reacción con un ácido, tal como, por ejemplo un trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo diclorometano, seguido de una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, y un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada.

## Esquema 4



En concordancia con esquema 4, los compuestos de Fórmula rac-IAb\*\*, pueden prepararse de la siguiente forma: La hidrogenación de del (R,S)-2-benzhidril-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxilato de metilo, Fórmula rac-XXV, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el metanol, en presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, el hidróxido de paladio, a la temperatura ambiente proporciona seguido de una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo el diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, la trietilamina, y un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, proporciona el éster intermediario de la Fórmula rac-XXVI, el cual se trata, con una amina de la Fórmula X, en presencia de trimetilaluminio, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el dioxano, a una elevada temperatura, para obtener un producto final de la Fórmula rac-IAb\*\*. A continuación, la amina rac-XXVII, se trata en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo metanol, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, la trietilamina, seguido de BOC<sub>2</sub>O, y, la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, seguido de una hidrogenación en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo metanol, en presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, el hidróxido de paladio, a la temperatura ambiente, para proporcionar el intermediario amina de la Fórmula rac-XXVIII, la cual, de una forma adicional, se transforma en una sulfonamida de la Fórmula rac-XXIX, mediante la reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo la trietilamina, y un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. Se obtiene, entonces, el producto final de la Fórmula rac-IAb\*\*, mediante la reacción con un ácido, tal como, por ejemplo, un trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, seguido de una reacción, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, la trietilamina, y un isocianato de la Fórmula IX, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

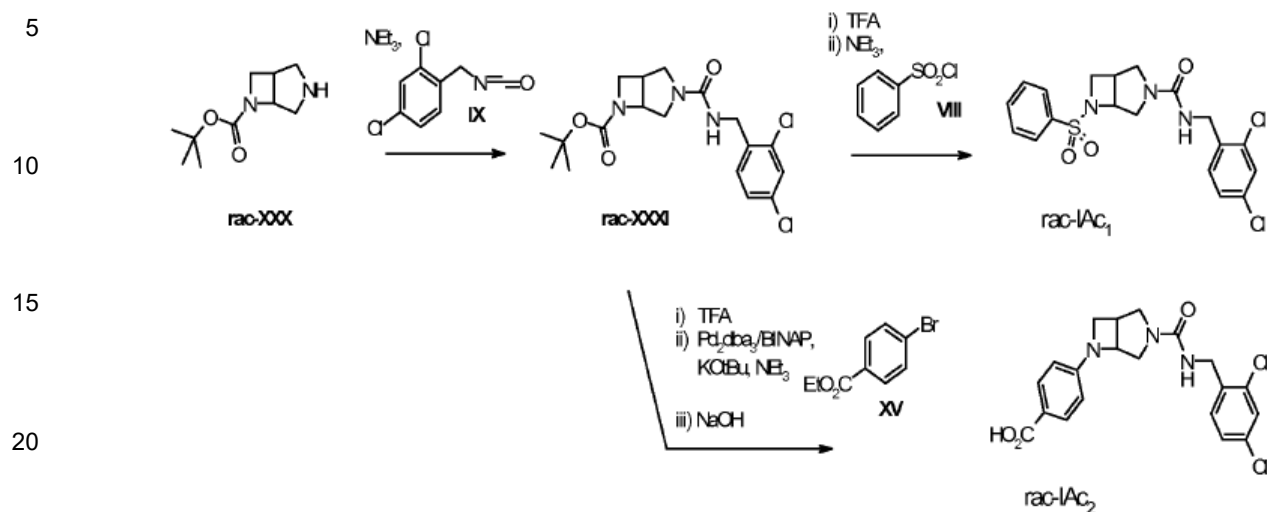
La separación de los compuestos finales rac-IAb\*\*, en sus enantiómeros IAb\*\*, se realiza mediante HPLC quiral.

55

60

65

## Esquema 5



En concordancia con el esquema 5, pueden prepararse los compuestos de la Fórmula rac-IAC, de la siguiente forma: A una solución agitada de éster tert.-butilico del ácido rac-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-6-carboxílico, Fórmula rac-XXX, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, se le añade una base apropiada, tal como, por ejemplo trietilamina, seguido de un isocianato de la Fórmula IX, y la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, para obtener una urea de la Fórmula rac-XXXI, la cual se transforma, a continuación, en un producto final de la Fórmula rac-IAC, mediante la reacción con un ácido, tal como, por ejemplo un trifluoroácido, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, seguido de, o bien ya sea una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el diclorometano, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, la trietilamina, y un cloruro de sulfonilo de la Fórmula VIII, a la temperatura ambiente, o bien ya sea a una temperatura elevada, o mediante una reacción en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno, con un bromuro de arilo de la Fórmula XV, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/BINAP, y bases apropiadas, tales como, por ejemplo, la trietilamina y el tert.-butilato de potasio, a una elevada temperatura, seguido de una reacción de saponificación, con un agente apropiado, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el metanol ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada.

La separación de los compuestos finales rac-IAC, en sus enantiómeros IAC, puede llevarse a cabo mediante HPLC quiral.

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos, los cuales comprenden un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de éste, un portador o soporte, diluyente o excipiente, terapéuticamente inerte. En un ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden formularse procediendo a su mezclado, a la temperatura ambiente, y a un apropiado valor pH, y al deseado grado de pureza, con portadores o soportes fisiológicamente aceptables, a saber, portadores o soportes los cuales no sean tóxicos para los destinatarios, a las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El valor pH de la formulación, depende del uso particular y de la concentración del compuesto, y éste puede ser el correspondiente a cualquier valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde un pH de aproximadamente 3 hasta un pH aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de la presente invención, se formula en tampón de acetato, a un valor pH 5. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la presente invención, son estériles. Los compuestos, pueden almacenarse, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada, o como una solución acuosa.

Las composiciones en concordancia con la presente invención, se formulan, se dosifican, y se administran, en una forma la cual sea consistente con la buena práctica médica. Los factores de consideración, en este contexto, incluyen al desorden o trastorno particular el cual se esté tratando, al paciente particular el cual se esté tratando, a la condición clínica del paciente individual, a la causa del desorden o trastorno, al sitio de suministro del agente, al procedimiento de administración, el programa de administración, y a otros factores, los cuales son bien conocidos por parte de los médicos practicantes. La "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto a ser administrado, vendrá gobernada por parte de dichas consideraciones, y ésta es la mínima cantidad necesaria para mejorar o



inhibir la actividad de sEH. Así, por ejemplo, tal dicha cantidad, puede ser consistente en una cantidad la cual se encuentre por debajo de la cantidad la cual es tóxica para las células normales, o para el paciente, en su conjunto.

5 En un ejemplo, en concordancia con la presente invención, la cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, administrada parenteralmente, por dosis, se la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes de aproximadamente 0,01 – 100 mg / kg, por día. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, tales tipos de tabletas o cápsulas, contienen una cantidad correspondiente a 0,01 – 1000 mg del compuesto de la invención.

10 Los compuestos de la presente invención, puede administrarse mediante cualesquiera medios los cuales sean apropiados, incluyendo a la administración por vía oral (incluyendo a la administración por vía bucal y a la administración por vía sublingual), a la administración por vía rectal, a la administración por vía transdérmica, a la administración por vía parenteral, a la administración por vía subcutánea, a la administración por vía intraperitoneal, a la administración por vía intrapulmonar, a la administración por vía intradérmica, a la administración por vía intratecal, a la administración por vía de inhalación, a la administración por vía epidoral, y a la administración por vía intranasal, y, en el caso en el que así se desee, para el tratamiento local, mediante la administración por vía intralesional. Las infusiones parenterales, incluyen a la administración por vía intramuscular, a la administración por vía intravenosa, a la administración por vía intraarterial, a la administración por vía intraperitoneal, o a la administración por vía subcutánea.

20 Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse de cualquier forma de administración la cual sea conveniente, tales como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de materias en polvo, en forma de cápsulas, en forma de soluciones, en forma de dispersiones, en forma de suspensiones, en forma de jarabes, en forma de proyecciones pulverizadas (sprays), en forma de supositorios, en forma de geles, en forma de emulsiones, en forma de parches, en forma de aerosoles, etc. Tales tipos de composiciones, pueden contener compuestos los cuales son convencionales en las preparaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, los consistentes en diluyentes, en portadores o soportes, en modificantes del valor pH, en edulcorantes, en agentes de carga para aumentar el volumen, y en otros agentes activos adicionales.

30 Una formulación típica, es la que se prepara procediendo a mezclar un compuesto de la presente invención, y un portador o soporte o excipiente. Los portadores o soportes o los excipientes, los cuales son apropiados, son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se encuentran descritos de una forma detallada en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, - Formas de dosificación farmacéutica y Sistemas de suministro de fármacos, de Ansel -  
35 , Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy , La ciencia y la práctica de la farmacia -, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, - Manual de los excipientes farmacéuticos -. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones, pueden también uno o más de entre de entre los tampones, los agentes estabilizantes, los tensioactivos o surfactantes, los agentes humectantes, los agentes lubricantes, los emulsionantes, los agentes de suspensión, los conservantes, los antioxidantes, los agentes opacificantes, los agentes glidantes o de deslizamiento, los auxiliares de procesado, los colorantes, los edulcorantes, los agentes perfumantes, los agentes saborizantes, los diluyentes, y otros aditivos los cuales sean conocidos para proporcionar una elegante presentación del fármaco (a saber, un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica de éste), o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico en cuestión (a saber, un medicamento).

45 Así, por lo tanto, una forma de presentación en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste. Una forma adicional de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, conjuntamente con un portador o soporte, o un excipiente, farmacéuticamente aceptable. Una forma de presentación adicional, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, conjuntamente con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

50 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de una enfermedad la cual es responsable para unos niveles elevados de EETs.

60 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades con dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los

65

estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la neuropatía, la apoplejía, la disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de los órganos finales.

5 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

10 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades la cuales sean responsables de los altos niveles de los EETs, en un paciente.

15 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades con dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la neuropatía, la apoplejía, la disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de los órganos finales.

20 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye el uso de un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, pen la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedades, las cuales son responsables para los nivles de EETs en un paciente.

25 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye el uso de un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades con dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la neuropatía, la apoplejía, la disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de los órganos finales.

30 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad, la cual sea responsable para el aumento de los niveles de los EETs, en un paciente.

35 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades con dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la neuropatía, la apoplejía, la disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de los órganos finales.

40 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un estado de enfermedad responsable de los niveles de los EETs, en un paciente, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, a un paciente.

45 Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye un compuesto de la presente invención, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades con dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la neuropatía, la apoplejía, la disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de los órganos finales, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, a un paciente.

50 En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, son muy apropiados, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades del dolor, los estados de enfermedades inmunológicas, los estados de enfermedades inflamatorias, la prevención de los eventos isquémicos y la protección de los órganos finales.

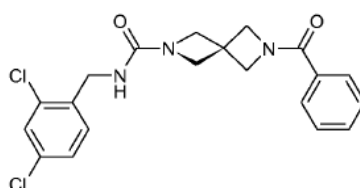
En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, son también muy apropiados, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades del dolor, los estados de enfermedades inmunológicas, y los estados de enfermedades inflamatorias.

En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, el compuesto de la presente invención, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éste, son así mismo, también, muy apropiadas para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, y los estados de enfermedades inflamatorias.

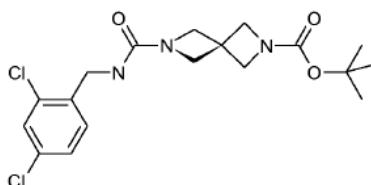
## **Ejemplos**

### **Ejemplo 1**

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico

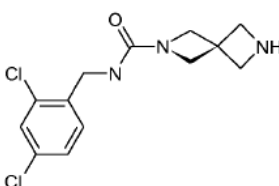


a) Éster tert.-butílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



A una solución agitada de oxalato de 6-(tert.-butoxicarbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano (200 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió trietilamina (141  $\mu$ l, 1,01 mmol) seguido de 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno (204 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla cruda de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; metanol : diclorometano 0 : 1 a 1 : 9) para proporcionar el compuesto del epígrafe (344 mg, 85 %) como un sólido de color blanco. MS (EI)  $m/e$ : 400,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

b) 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



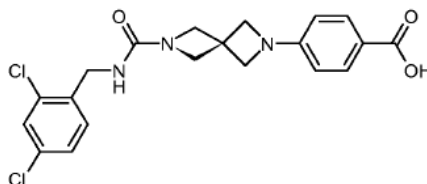
Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (20 mg, 50  $\mu$ mol) y ácido trifluoroacético (740 mg, 6,49 mmol), en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La concentración de la mezcla de reacción, bajo la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

c) 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico

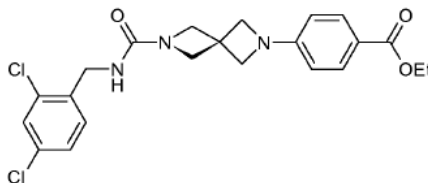
Se procedió a disolver la 2,4-dicloro-bencilamida del ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (245 mg, 416 mmol) y trietilamina (200 mg, 198 mmol), en diclorometano (5 ml) seguido de cloruro de benzoilo (70 mg, 499  $\mu$ mol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla cruda de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. Subsiguientemente, el residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; metanol : diclorometano 0 : 1 a 1 : 19), para proporcionar el compuesto del epígrafe (106 mg, 63 %), como un sólido incoloro. MS (EI)  $m/e$ : 404,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

Ácido 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico



a) Éster etílico del ácido 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico



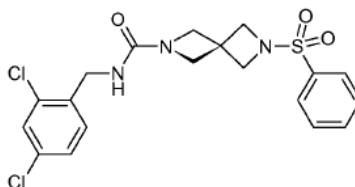
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 21a), se procedió a convertir la 2,4-dicloro-bencilamida del ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, en lugar del *rac*-3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano, en el compuesto del epígrafe (44 mg, 23 %), el cual se obtuvo como un sólido incoloro, y se utilizó sin ninguna purificación adicional.

b) Ácido 6-[4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico

De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 21b) se procedió a convertir el éster etílico del 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il]-benzoico, en lugar del éster etílico del ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico, en el compuesto del epígrafe (27 mg, 65 %) el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS (EI) m / e: 420,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3

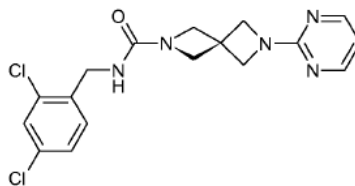
Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 1a), se procedió a convertir el 2-bencenosulfonil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, en lugar del oxalato de 6-(*tert*.-butoxicarbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, y mediante la utilización del 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno, en el compuesto del epígrafe (107 mg, 99 %) el cual se obtuvo como un sólido incoloro. MS (EI) m / e: 440,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4

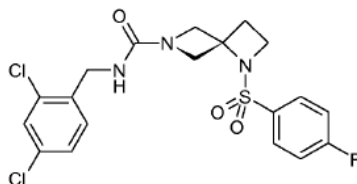
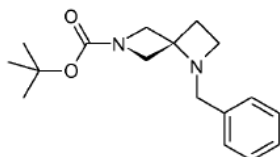
2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



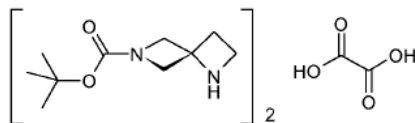
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 1a), se procedió a convertir el 2-Pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, en lugar del oxalato de 6-(*tert*.-butoxicarbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, y mediante la utilización del 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno, en el compuesto del epígrafe (32 mg, 62 %) el cual se obtuvo como un sólido incoloro. MS (EI) m / e: 378,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

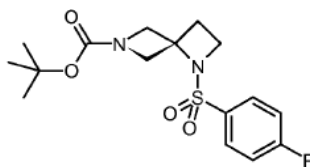
N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

a) 1-Bencil-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo

A una solución de oxalato de 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano (1,55 g, 3,32 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió trietilamina (1,85 ml, 13,3 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 5 minutos, se procedió a añadir Boc<sub>2</sub>O (1,7 ml, 7,31 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida. La trituración con dietiléter, y la concentración con el filtrado resultante, proporcionó el compuesto del epígrafe (1,79 g), como un aceite de color amarillo. MS (EI) *m/e*: 289,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Oxalato de 6-(*tert.*-butoxicarbonil)-6-aza-1-azoniaespiro[3.3]heptano

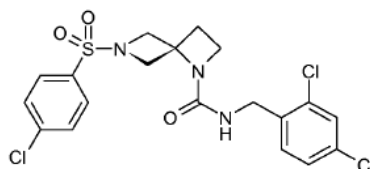
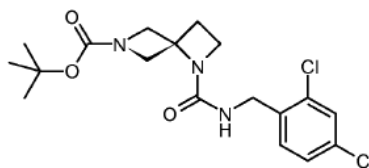
Se procedió a disolver el 1-bencil-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo (1,79 g, 6.21 μmol) en metanol (33 ml), y se añadió Pd (10% sobre carbón; 628 mg, 590 mmol). se añadió. Se creó una atmósfera de hidrógeno (en globo) y, la mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Se procedió a añadir Pd adicional (10 % sobre carbón; 100 mg, 94 μmol, 0,015 equivalentes) y se continuó en con el régimen de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno, durante otras 24 horas. las suspensión cruda, se filtró sobre celite y, la torta de filtrado, se lavó a fondo, con metanol, y el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procedió a añadir, a una solución del residuo en éter dietílico (140 ml), una solución de ácido oxálico anhidro (279 mg, 3,1 mmol) en etanol (0,6 ml), después de lo cual, se formó inmediatamente un precipitado. A continuación, el sólido, se filtró y se secó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,18 g, 78%) como un sólido amorfo, incoloro. MS (EI) *m/e*: 199,2 (M+H)<sup>+</sup>.

c) 1-(4-Fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo

A una solución agitada de oxalato de 6-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano (350 mg, 719 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió trietilamina (221 ml, 1,58 μmol), a una temperatura de 0 °C seguido de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (294 mg, 1,51 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, se procedió a añadir, de una forma adicional, más cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (100 mg, 0,51 mmol) and trietilamina (200 μl, 1,4 mmol) y, la mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de otras 3 horas adicionales. La mezcla de reacción, se diluyó, a continuación, con diclorometano (10 ml) y se extinguió con agua (10 ml). la fase acuosa, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y éstas se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 2 : 1), para proporcionar el compuesto del epígrafe (456 mg, 89 %) como un aceite incoloro. MS (EI) *m/e*: 357,1 (M+H)<sup>+</sup>.

d) N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

A una solución de 1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo (452 mg, 1,27 mmol) en diclorometano (8 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (489  $\mu$ l, 6,34 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, se procedió a añadir otra cantidad adicional de ácido trifluoroacético (300  $\mu$ l, 3,89 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se separó mediante en tolueno (10 ml) y, a continuación, se procedió a su concentración y, este procedimiento, se repitió dos veces, para proporcionar la amina no purificada (540 mg), la cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. A una solución del 1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano obtenido, en acetonitrilo (10 ml), se le añadió 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno (216  $\mu$ l, 1,47 mmol), seguido de trietilamina (294  $\mu$ l, 2,11 mmol) y la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente, se evaporó bajo la acción del vacío, y el sólido resultante, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 1 : 4 a diclorometano / metanol / amoníaco 95 : 4,5 : 0,5,) para proporcionar el compuesto del epígrafe (530 mg, 91%), como un sólido incoloro. HRMS (EI): 457,0431 (masa exacta calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M]<sup>+</sup>) = 457,0430).

Ejemplo 66-(4-Clorofenilsulfonyl)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamidaa) 1-(2,4-Diclorobencilcarbamoyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo

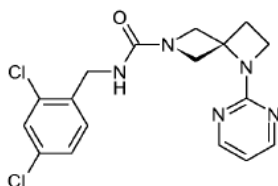
A una solución de oxalato de 6-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano (350 mg, 719  $\mu$ mol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno (291 mg, 1,44 mmol) seguido de trietilamina (201  $\mu$ l, 1,44 mmol) y la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se procedió a añadir una cantidad adicional de 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benceno (100 mg, 0,49 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, la reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 1 : 4), para proporcionar el compuesto del epígrafe (378 mg, 65%), como una espuma incolora. MS (EI) *m* / *e*: 400,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 6-(4-Clorofenilsulfonyl)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida

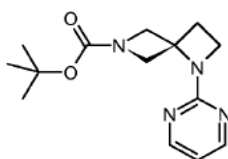
A una solución de 1-(2,4-diclorobencilcarbamoyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert.*-butilo (440 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (7 ml), se le añadió TFA (593  $\mu$ l, 7,7 mmol). Después de haber estado agitándose, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se separó mediante tolueno (10 ml) y, a continuación, éste se concentró; este procedimiento, se repitió dos veces, para proporcionar la amina libre (468 mg), la cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la siguiente etapa. A una solución de N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida previamente obtenida, en diclorometano (12 ml) se le añadió, a una temperatura de 0 °C, trietilamina (217  $\mu$ l, 1,56 mmol), seguido de cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonyl (329 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción, se dejó que se calentara a temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, y, a continuación, ésta se diluyó, con diclorometano (10 ml), y ésta se extinguió con agua (10 ml). A continuación, la fase acuosa, se extrajo con diclorometano y, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y, éstas se concentraron, bajo la acción de presión reducida. La purificación mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 1 : 4), proporcionó el compuesto del epígrafe (445 mg, 85 %) como un sólido incoloro. HRMS (EI): 473,0134 (masa exacta calculada para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M]<sup>+</sup>) = 473,0134).

Ejemplo 7

*N*-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida



a) *N*-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida



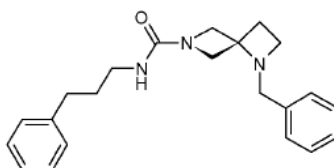
A una solución agitada de oxalato de 6-(*tert*-butoxicarbonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano (350 mg, 719  $\mu\text{mol}$ ) en metanol, (20 ml) se le añadió 2-cloropirimidina (181 mg, 1,58 mmol) y trietilamina (241  $\mu\text{l}$ , 1,73 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se calentó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Subsiguientemente, se procedió a añadir cantidades adicionales de 2-cloropirimidina (80 mg, 0,70 mmol) y de trietilamina (100  $\mu\text{l}$ , 0,71 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo adicional de 8 horas. Después de la adición de una espátula de yoduro de tetrabutilamonio, la mezcla, se agitó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 60 horas. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidróxido sódico acuoso (15 %). A continuación, los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, y éstos se concentraron, bajo la acción de presión reducida. Subsiguientemente, este material se purificó, mediante procedimiento de cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; heptano : acetato de etilo 1 : 2), para proporcionar el compuesto del epígrafe (293 mg, 73 %) como un aceite incoloro. MS (EI) *m/e*: 277,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) *N*-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 5d), se procedió a convertir el 1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo en lugar del 1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo, en el compuesto del epígrafe (181 mg, 45 %) el cual se obtuvo como un sólido incoloro. HRMS (EI): 378,0876 (masa exacta calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5$  [(M+H)<sup>+</sup>] = 378,0883).

Ejemplo 8

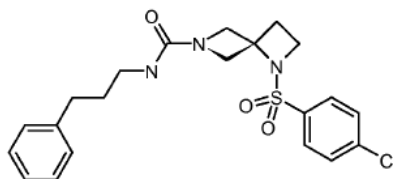
(3-Fenil-propil)-amida del ácido bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



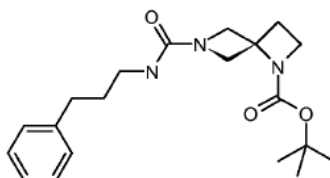
A una solución de 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano (41 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (2 ml), se le añadió diisopropil-etil-amina (112 mg, 868  $\mu\text{mol}$ ), seguido de (3-isocianato-propil)-benceno (84 mg, 521  $\mu\text{mol}$ ) y, la mezcla de reacción, se dejó en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después del consumo del material departida en su totalidad, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, y ésta se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, y ésta se evaporó, bajo la acción de presión reducida. La purificación mediante HPLC, proporcionó el compuesto del epígrafe (9 mg, 12 %), como un sólido de tonalidad blanquecina. MS *m/e*: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 9

(3-Fenilpropil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



a) Éster tert.-butílico del ácido 6-(3-fenil-propilcarbamoil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico



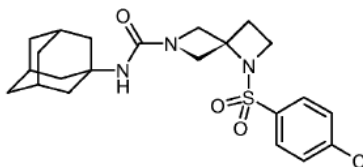
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 8) se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar de 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización, del (3-isocianato-propil)-benceno, en el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

b) 1-(4-Cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida

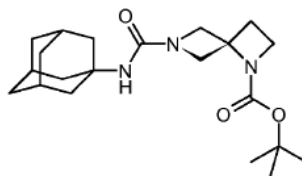
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 6b), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 6-(3-fenil-propilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, mediante la utilización del cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido pegajoso de tonalidad incolora (25 mg, 17%). MS m / e: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 10

Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



a) Éster tert.-butílico del ácido 6-(adamantan-1-ilcarbamoil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico



De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 8) se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización del 1-isocianato-adamantano, en lugar de (3-isocianato-propil)-benceno, en el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

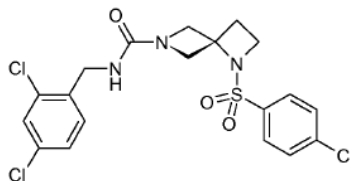
b) Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico

De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 6b) se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 6-(adamantan-1-ilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, mediante la utilización del cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido pegajoso de tonalidad blanquecina (29 mg, 35 %). MS m / e: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

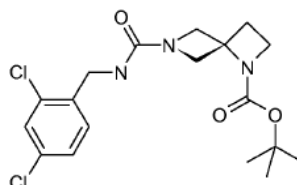


Ejemplo 11

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



a) Éster tert.-butílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico



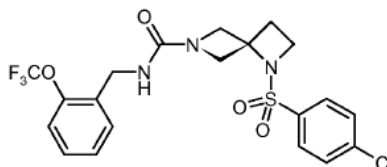
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 8), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización del 2,4-dicloro-1-isocianatometil-benceno, en lugar del (3-isocianato-propil)-benceno, en el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional

b) 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico

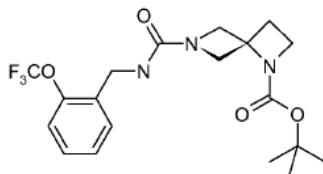
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 6b), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 6-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, mediante la utilización del cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido de tonalidad blanquecina (41 mg, 23 %). MS m / e: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12

2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



a) éster tert.-butílico del ácido 6-(2-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico



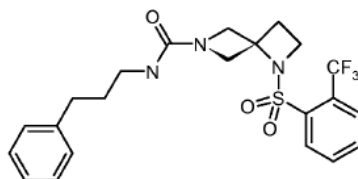
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 8), se procedió a convertir el éster butílico del ácido 1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización del 1-trifluorometoxi-2-isocianatometil-benceno, en lugar del (3-isocianato-propil)-benceno, en el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

b) 2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico

De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 6b), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido 6-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, mediante la utilización del cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido de tonalidad blanquecina (64 mg, 62 %). MS m / e: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 13

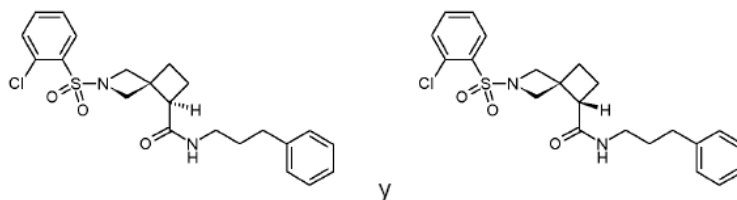
(3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico



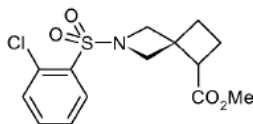
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 6b), se procedió a la conversión del éster tert.-butílico del ácido 6-(3-fenil-propilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxílico, en lugar del 1-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, mediante la utilización del cloruro de 2-trifluorometilbenceno-1-sulfonilo, en lugar del cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido de tonalidad blanquecina (38 mg, 25 %). MS  $m/e$ : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 14 y 15

(*R*)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida y (*S*)-2-(2-clorofenil-sulfonil)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida

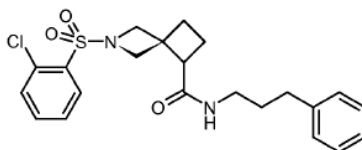


a) (*R,S*)-2-(2-clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxilato de metilo



A una solución de (*R,S*)-2-benzhidril-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxilato de metilo (325 mg, 1,01 mmol) en metanol (15 ml), se le añadió un catalizador de Pearlman 20 % en peso de carga, 142 mg, 202  $\mu$ mol), a la temperatura ambiente. (Se creó una atmósfera de hidrógeno (globo) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 60 horas. Se procedió a añadir una cantidad adicional de catalizador de Pearlman (20 %, en peso, de carga, 230 mg, 327  $\mu$ mol) y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión cruda, se filtró sobre celite y, la torta de filtrado, se lavó a fondo, con metanol. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida para proporcionar un aceite, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la siguiente etapa. A una solución 2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxilato de metilo en diclorometano (6 ml) se le añadió trietilamina (244  $\mu$ l, 1,75 mmol), a una temperatura de 0 °C, seguido de cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo (284 mg, 1,35 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se diluyó, a continuación, con diclorometano y agua. La fase acuosa, se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y éstos se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 2 : 1), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro (112 mg, 34 %). MS (EI)  $m/e$ : 330,0 (M+H)<sup>+</sup>.

b) (*R,S*)-2-(2-Clorofenilsulfonil)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida



A una solución de 3-fenilpropan-1-amina (170  $\mu$ l, 1,19 mmol) en dioxano (1,5 ml), se le añadió trimetilaluminio (2M en heptano; 594  $\mu$ l, 1,19 mmol) mediante procedimiento de goteo, bajo una atmósfera de nitrógeno (enfriando, de tal modo que, la temperatura, se mantenía a un nivel comprendido dentro de unos márgenes de 20 - 25°C). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a la temperatura ambiente, se procedió a

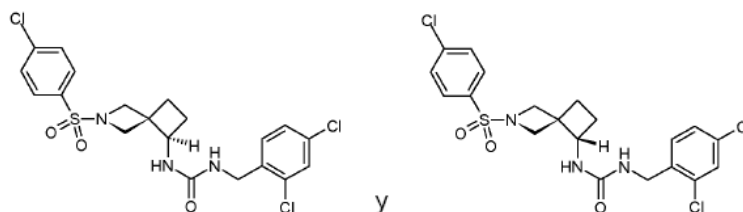
añadir una solución de (*R,S*)-2-(2-clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxilato de metilo (112 mg, 340  $\mu$ mol) en dioxano (0,3 ml). La solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 hora a una temperatura de 100°C y, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Después de haber procedido a enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de 0° C, ésta se diluyó, de una forma cuidadosa, con acetato de etilo (1 ml) y se añadió, de una forma cuidadosa, una solución acuosa 1M de carbonato sódico (1 ml). La fase acuosa, se separó, y ésta se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 2). Las capas orgánicas, se lavaron con agua (1 ml) y salmuera (1 ml), éstas se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; heptano : cegato de etilo 1 : 1), para proporcionar el compuesto del epígrafe (118 mg, 80 %) como un aceite de tonalidad amarillo pálido. HRMS (EI): 432,1271 (masa exacta calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) = 432,1274).

c) (*R*)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida y (*S*)-2-(2-clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida

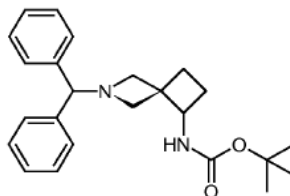
Se procedió a separar la (*R,S*)-2-(2-clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida (140 mg, 323  $\mu$ mol), en HPLC quiral, para proporcionar la (*R*)-2-(2-clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida (55 mg, 39 %) como un aceite incoloro (MS (EI)  $m/e$ : 433,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )) y (*S*)-2-(2-clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida (53 mg, 38 %) como un aceite incoloro (MS (EI)  $m/e$ : 433,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )).

Ejemplo 16 and 17

(*R*)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro [3.3] heptano-5-il-3-(2,4-diclorobencil)urea y (*S*)-1-(2-(4-Clorofenil-sulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea

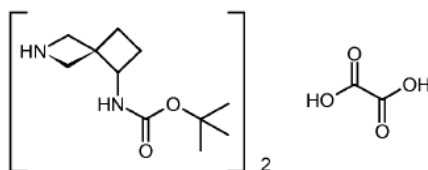


a) (*R,S*)-2-benzhidril-2-azaespiro[3.3]heptano-5-ilcarbamato de *tert*.butilo



A una solución de (*R,S*)-2-benzhidril-2-azaespiro[3.3]heptano-5-amina (1,31 g, 4,71 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,41 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,2 ml, 5,18 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; heptano : acetato de etilo 4 : 1 a 1 : 1), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una espuma incolora. MS (EI)  $m/e$ : 379,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

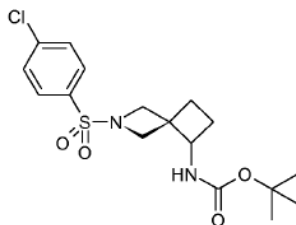
b) (*R,S*) Oxalato de 5-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-aza-espiro[3.3]heptano



A una solución de (*R,S*)-2-benzhidril-2-azaespiro[3.3]heptano-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,23 g, 3,25 mmol) en metanol (40 ml), se le añadió un catalizador de Pearlman (20 % en peso de carga, 913 mg, 1,3 mmol), a la temperatura ambiente. Se creó una atmósfera de hidrógeno (globo) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 hora. La suspensión cruda, se filtró sobre celite y, la torta de filtrado, se lavó a fondo, con metanol, y el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. A una solución del

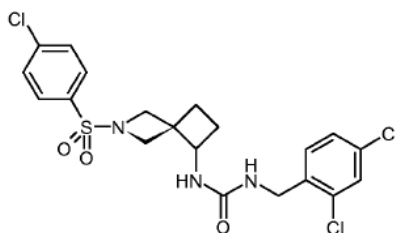
intermediario de azetidina libre en dietiléter (75 ml), se le añadió una solución de ácido oxálico anhidro (146 mg, 1,62 mmol) en etanol (0.3 ml), después de lo cual, se formó inmediatamente un precipitado. El sólido, se filtró y secó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (648 mg, 77 %) como un sólido incoloro. MS (EI)  $m/e$ : 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

c) 2-(4-clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-ilcarbamato de (R,S)-tert.-butilo



A una solución de oxalato de (R,S)-5-(tert.-butoxicarbonilamino)-2-aza-espiro[3.3]heptano (250 mg, 486  $\mu$ mol) en diclorometano (4 ml), se le añadió, a una temperatura de 0 °C, trietilamina (271  $\mu$ l, 1,94 mmol) seguido de cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (226 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y a continuación, ésta se diluyó con diclorometano (10 ml) y se extinguió con agua (10 ml). La fase acuosa, se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se purificó, mediante procedimiento de cromatografía (SiO<sub>2</sub>; heptano : acetato de etilo 2 : 1), para proporcionar el producto del epígrafe (295 mg, 78 %), como una espuma incolora. MS (EI)  $m/e$  : 387,1 (M+H)<sup>+</sup>.

d) (R,S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea



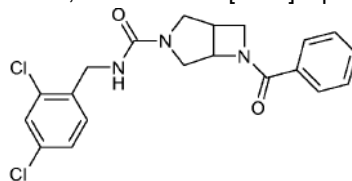
De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 5d), se procedió a convertir el 2-(4-clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-ilcarbamato de (R,S)-tert.-butilo (292 mg, 755  $\mu$ mol) en lugar del 1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de tert.-butilo, en el compuesto del epígrafe (312 mg, 84%), el cual se obtuvo como una espuma incolora. HRMS (EI): 487,0293 (masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M]<sup>+</sup>) = 487,0291).

e) (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea y (S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea

Se procedió a separar la (R,S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea (312 mg, 638  $\mu$ mol), en HPLC quiral, para proporcionar la (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea (124 mg, 39 %) como un sólido incoloro (MS (EI)  $m/e$ : 490,0 (M+H)<sup>+</sup>) y (S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea (126 mg, 40 %), como un sólido incoloro (MS (EI)  $m/e$ : 490,0 (M+H)<sup>+</sup>).

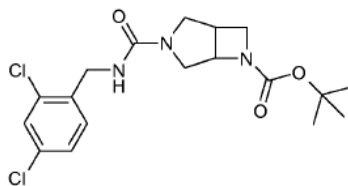
Ejemplo 18

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido rac-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico



a) Éster tert.-butílico del ácido *rac*-3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-6-carboxílico

5

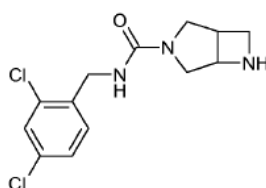


10 De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 1a), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido *rac*-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-6-carboxílico, en lugar del oxalato de 6-(tert.-butoxicarbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización del 2,4-dicloro-1-(isocianatometil)benzene, en el compuesto del epígrafe (691 mg, 88 %) el cual se obtuvo como un sólido incoloro. MS (EI) M / e: 400,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

b) *rac*-3-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano

20



25 De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 1b), se procedió a convertir el éster tert.-butílico del ácido *rac*-3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-6-carboxílico, en lugar del éster tert.-butílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico, en el compuesto del epígrafe (935 mg, 99 %) el cual se obtuvo como un sólido incoloro. MS (EI) m / e: 300,3 (M+H)<sup>+</sup>.

30 c) 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico

De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 1c), se procedió a convertir el *rac*-3-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano, en lugar del 6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, mediante la utilización de cloruro de benzoilo, en el compuesto del epígrafe (92 mg, 84 %) el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS (EI) m / e: 404,2 (M+H)<sup>+</sup>.

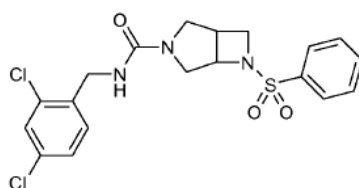
35

Ejemplo 19

40

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico

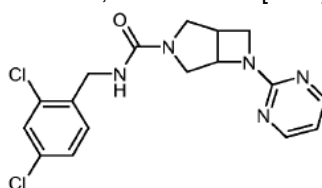
45



50 A una solución de 2,4-dicloro-bencilamida del ácido *rac*-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico (150 mg, 270  $\mu$ mol) en diclorometano (6 ml), se le añadió trietilamina (82 mg, 810  $\mu$ mol), piridina (1 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (52 mg, 297  $\mu$ mol). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, antes de haberse procedido a su concentración, bajo la acción del vacío. Purificación mediante procedimiento de cromatografía, (SiO<sub>2</sub>; diclorometano : metanol 1 : 0 a 19 : 1), proporcionó el compuesto del epígrafe (56 mg, 47 %), como un sólido incoloro. MS (EI) m / e: 440,1 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo 202,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-pirimidin-2-il-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico

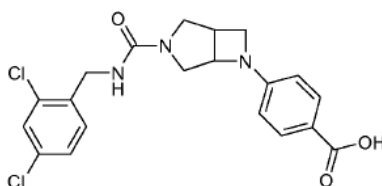
60



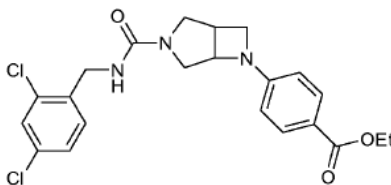
A una solución de *rac*-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico 2,4-dicloro-bencilamida del ácido (150 mg, 270  $\mu$ mol) en tolueno (6 ml), se le añadió 2-bromopirimidina (43 mg, 270  $\mu$ mol) y trietilamina (27 mg, 270  $\mu$ mol). Después de haber procedido a la adición de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (5 mg, 5  $\mu$ mol), BINAP (10 mg, 16  $\mu$ mol) y tert.-butilato de potasio (30 mg, 270  $\mu$ mol), la mezcla de reacción, se calentó, bajo atmósfera de argón, a una temperatura de 110 °C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. A continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante procedimiento de cromatografía, (SiO<sub>2</sub>; diclorometano : metanol 1 : 0 a 9 : 1), proporcionó el compuesto del epígrafe (26 mg, 25 %), como un sólido de color blanco. MS (EI) m / e: 378,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21

Ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico



a) Éster etílico del ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico



De una forma análoga a la del procedimiento experimental del ejemplo 20), se procedió a convertir el *rac*-3-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano, mediante la utilización de 4-bromobenzoato de etilo, en lugar de la 2-bromopirimidina, en el compuesto del epígrafe, el cual se obtuvo como un sólido de color blanco, y se utilizó directamente, sin ninguna purificación adicional.

b) Ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico

A una solución de éster etílico del ácido *rac*-4-[3-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico (55 mg, 123  $\mu$ mol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 2 ml) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Los disolventes, se eliminaron parcialmente, mediante concentración, bajo la acción del vacío, procediéndose, a continuación, a añadir tetrahidrofurano (2 ml) y, el filtrado, proporcionó el compuesto del epígrafe (30 mg, 58 %), como un sólido de color blanco. MS (EI) m / e: 420,2 (M+H)<sup>+</sup>.

La invención arriba proporcionada, se ha descrito, en algunos detalles, por vía de ilustración y de ejemplos, para los propósitos de claridad y de entendimiento. Para la persona experta en el arte especializado de la técnica, resultará evidente el hecho de que pueden practicarse cambios y modificaciones, dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas. Así, por lo tanto, deberá entenderse el hecho de que, la descripción facilitada anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, está prevista para ser ilustrativa, y en ningún caso restrictiva. El ámbito de la invención, deberá determinarse, por lo tanto, no con referencia a las descripciones facilitadas anteriormente, arriba, sino que, en lugar de ello, ésta deberá determinarse con referencia a las reivindicaciones anexas, la cuales se facilitan abajo, a continuación.

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

### Ejemplo A

Ensayo de la enzima epóxido-hidrolasa soluble, humana

Se procedió a diluir los compuestos de ensayo (1,6 mM stock en DMSO), a un valor de 3 veces, en series, en DMSO, y se añadieron 0,8 microlitros por pozo, en microplacas NBS de 384 pozos NBS (Corning). Se diluyó sustrato de epóxido de resorufin (20  $\mu$ M stock en DMSO), a un valor de 5  $\mu$ M, con tampón de ensayo (25 mM bis-Tris-HCl, pH 7,0, 1 mM DTT y 0,2 mg / ml BSA) y se añadieron 8 microlitros por pozo, a las microplacas. Se añadieron treinta y dos microlitros por pozo de 3,6 nM soluble epóxido-hidrolasa soluble 3,6 nM, en Tampón de Ensayo. La muestras, se incubaron a la temperatura ambiente, y las señales del ensayo, se controlaron mediante

excitación de lectura, a 530 nm, y emisión de fluorescencia, a 590 nm, sobre un lector del tipo PlateVision (Zeiss), cada 2 minutos, durante un número de 8 veces. El grado de reacción, el % de inhibición y los valores de  $IC_{50}$ , se calcularon, mediante la utilización de un analizador de ensayos y un software informático, del tipo "AssayAnalyzer and Condoseo software" (Genedata AG, Basel, Switzerland). Todos los experimentos, se realizaron por triplicado.

5 Los compuestos de la presente invención, se sometieron a tests de ensayo, para valorar su capacidad para inhibir la actividad sEH. Los ejemplos, se sometieron a tests de ensayo, en el ensayo anteriormente mencionado, arriba, y se encontró que, éstos, tenían un  $IC_{50}$  de aprox. 79 nM a aprox. 2792 nM. Los valores para los compuestos específicos, se muestran en la Tabla 1.

10

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en donde,

A se selecciona de entre el grupo consistente en Ia, Ib ó Ic:



15 en donde, X es N ó CH; Y es NH ó CH<sub>2</sub>; ó



en donde, X es NH ó CH<sub>2</sub>; Y es N ó CH; ó



30 en donde

L<sup>1</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>3</sub>-C(O)-;

35 L<sup>2</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>3</sub>-C(O)-;

R<sup>1</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, adamantilo, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, heteroarilo ó adamantilo, se encuentra insustituido o sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó heteroarilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno a tres R<sup>5</sup>;

40 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>5</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ó -C(O)OR<sup>4</sup>, ó estereoisómeros, tautómeros ó sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, con la excepción de (4-bromofenil)[6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-

45 diazaespiro[3.3]hept-1-il]metanona, y con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -C(O)-NH-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>-, y con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no sea un enlace, y con la condición de que, cuando L<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>-, L<sup>1</sup> no sea -CH<sub>2</sub>- y con la condición de que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sean diferentes.

2.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

50 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;

Ácido 4-[6-(2,4-Dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico;

Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;

55 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;

6-(4-Clorofenilsulfonyl)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;

N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;

(3-Fenil-propil)-amida del ácido bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

(3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

60 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

(3-Fenilpropil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

(R)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;

(S)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;

65 (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-ciclodibencil)urea;

(S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea;

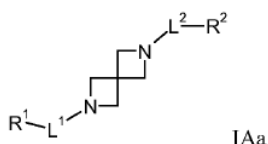


2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonyl-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-pirimidin-2-il-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 Ácido *rac*-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico, ó sus sales farmacéu-  
 5 mente aceptables.

3.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 10 Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
*N*-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
*N*-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 2-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 15 (S)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-*N*-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido *rac*-6-bencenosulfonyl-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; o sus sales  
 farmacéuticamente aceptables.

4.- Un compuesto de la fórmula IAa , en concordancia con la fórmula 1::



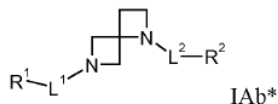
en donde

L1 es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;  
 L<sup>2</sup> es -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-;  
 R<sup>3</sup> es fenilo ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde, dicho fenilo ó heteroarilo se encuentra insustituido ó  
 sustituido por un R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup> es fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup>;  
 35 R<sup>4</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es -C(O)OR<sup>4</sup>, ó  
 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

5.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-benzoil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;  
 Ácido 4-[6-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-benzoico;  
 Bencilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico; y  
 45 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 6-pirimidin-2-il-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico; o sus sales  
 farmacéuticamente aceptables.

6.- Un compuesto de la fórmula IAb\*, en concordancia con la reivindicación 1:



en donde

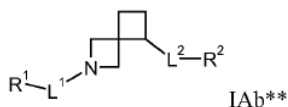
L<sup>1</sup> es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-; ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;  
 L<sup>2</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;  
 R<sup>1</sup> es fenilo, adamantilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo ó adamantilo, se encuentra insustituido ó sustituido  
 60 por uno o dos R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup> es fenilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por uno o dos R<sup>5</sup>;  
 R<sup>5</sup> es halógeno, haloalquilo inferior, ó haloalcoxi inferior; ó  
 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

7.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

- 5 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 6-(4-Clorofenilsulfonyl)-N-(2,4-diclorobencil)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;  
 5 N-(2,4-Diclorobencil)-1-(pirimidin-2-il)-1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida;  
 Bencil-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida;  
 (3-Fenil-propil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 Adamantan-1-ilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 10 2-4-Dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-Cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 2-Trifluorometoxibencilamida del ácido 1-(4-cloro-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico; y  
 (3-fenilpropil)-amida del ácido 1-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-1,6-diaza-espiro[3.3]heptano-6-carboxílico; o sus  
 sales farmacéuticamente aceptables.

8.- Un compuesto de la fórmula IAb\*\*, en concordancia con la reivindicación 1:

15



20

en donde

- 25 L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;  
 L<sup>2</sup> es -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH- ó -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)-NH-;  
 R<sup>1</sup> es fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por un R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, en donde, dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup> ;  
 R<sup>5</sup> es halógeno, ó  
 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables

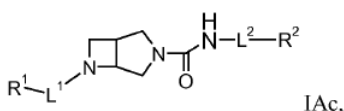
30

9.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

- 35 (R)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (S)-2-(2-Clorofenilsulfonyl)-N-(3-fenilpropil)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-carboxamida;  
 (R)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea; y  
 (S)-1-(2-(4-Clorofenilsulfonyl)-2-azaespiro[3.3]heptano-5-il)-3-(2,4-diclorobencil)urea; ó sus sales farmacéuticamente  
 aceptables.

10.- Un compuesto de la fórmula IAc, en concordancia con la reivindicación 1:

40



45

en donde:

- 50 L<sup>1</sup> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C(O)- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-SO<sub>2</sub>-;  
 L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;  
 R<sup>1</sup> es fenilo ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde dicho fenilo ó heteroarilo, se encuentra insustituido ó  
 sustituido por un R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup> es fenilo, en donde dicho fenilo, se encuentra insustituido ó sustituido por dos R<sup>5</sup>;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;  
 55 R<sup>5</sup> es halógeno ó -C(O)OR<sup>4</sup>, ó  
 estereoisómeros, tautómeros o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

11.- Un compuesto, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

- 60 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido rac-6-benzoil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico ;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido rac-6-bencenosulfonyl-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico ácido 2;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido rac-6-pirimidin-2-il-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-3-carboxílico; y  
 Ácido rac-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-6-il]-benzoico ácido; o sus sales farmacéuti-  
 camente aceptables.

65

- 5 12.- El uso de un compuesto en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades del dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicos, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la nefropatía, la apoplejía, al disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de órganos finales.
- 10 13.- Un compuesto, en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, para su uso en el tratamiento de los estados de enfermedades genitourinarias, los estados de enfermedades del dolor, los estados de enfermedades respiratorias, los estados de enfermedades cardiovasculares, los estados de enfermedades metabólicas, los estados de enfermedades neurológicas, los estados de enfermedades inmunológicos, los estados de enfermedades inflamatorias, el cáncer, la nefropatía, la apoplejía, al disfunción endotelial, la prevención de eventos isquémicos, y la protección de órganos finales.
- 15 14.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, y un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable.