



03 111723 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078** C.C. ☐ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: Número
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: No. 17'192.062 T.P. 50.007 CSJ

② **INVENTOR(ES):** (72)
Nombre: **Holbert BUSCHMANN; Werner ENGELBERG; Tino GERMANN; Hagen-Holrich HENNIES; Corina MAUL; Bernd SUNDERMANN; Jörg HOLENZ** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **ALEMANIA** C.C. ☒ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☒ OTRO ☐
Domicilio: **ALEMANIA** E-mail:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/06880** Fecha **21 DE JUNIO DE 2002**
Publicación Internacional No. **WO 03/000699** Fecha **3 DE ENERO DE 2003**

TÍTULO (54) "DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXA-2,8-DAZA-ESPIRO[4,5]DEC-2-ENO"

③ Clasificación Internacional (51) **A61K 31/438**

Prioridad (38) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐ **ALEMANIA** **25 DE JUNIO DE 2001** **101 30 020.4**

Comprobante de pago No. **03 - 41,457** Fecha: **JUNIO 13 DE 2003**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GMBH**
(30) PRIORIDAD: **ALEMANA**
(31) No. DE SOLICITUD: 100 30 020.4 72) INVENTORES: **Holmut BUSCHMANN; Werner ENGLERGER
Timo GERMANN; Edgar-Michael KENNIG;
Corina MALL; Bernd SUNDERMANN;
Jörg HOLENZ**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **25 DE JUNIO DE 2.001**
(33) PAÍS: **ALEMANIA** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/06860** Fecha **21 de Junio de 2.002**

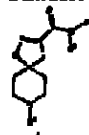
Publicación Internacional No. **WO 03/000699** Fecha **3 de Enero de 2003**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: **-DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXA-2,8-DAZA-ESPIRO[4,5]DEC-2-ENO-**

RESUMEN:

Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-daza-espiro[4,5]dec-2-eno con la fórmula general (I)



en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos;

en donde

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo, (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo o NH-C(=O)-arilo, en donde al menos uno de los grupos R¹ y R² no representa H, o bien

los dos juntos representan -(CR¹R²)_m-(CR¹R²)_n-Y-(CR¹R²)_p-(CR¹R²)_q, con cada uno de m, n, p y q = 0, 1, 2, 3, 4 o 5, con la condición de que cuando m+n ≥ 1 y p+q ≥ 1, o bien representan -CH₂-CH₂-C(arilo)-CH₂;

R³ representa H, SO₂R³ o COR³;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o C(=O)R¹⁴;

Y representa CR¹R², NR¹⁷ u O;

R¹¹ y R¹² son independientes entre sí y representan alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo, (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo o NR¹⁸;

R¹³ representa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo, (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo o OR¹⁹;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo, (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo o C(=O)R²⁰;

R¹⁶ representa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo, (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo o C(=O)R²¹;

R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo;

R¹⁹ representa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo;

R²⁰ representa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo u OR²²;

R²¹ representa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo u OR²³; y

R²² y R²³ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterocicilo o (alquilo C₁₋₆)-heterocicilo.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
 Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Reposa en el Expediente No. 02-094.199
 Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
 Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

Rubio

C.C. 17192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

Se sacarán folios 5 y 6 correspondientes a trijebo de Autan
y tema.

§ Ene 06/2004

TS

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3074-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/APEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06880	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/06/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25/06/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D408/10		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/12/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.03.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx. 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, I Tel. Nr. +49 89 2399 7480 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06880

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-73 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06880

97

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

Zu Punkt V

Die folgenden Dokumente werden genannt:

D1: US-A-5 073 560

D2: US-A-3 598 828

D3: US-A-3 399 192

Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche neu ist. Der Unterschied zum Stand der Technik besteht gegenüber D1 im Substituenten an C-3, der $-C(=O)-NR_1R_2$ in der Anmeldung und $=O$ oder $=S$ in D1 ist. In D2 und D3 bestehen die Verbindungen aus einem 1-Oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]decan Gerüst (1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]decan in der Anmeldung) das außerdem unterschiedlich substituiert ist.

Der nächstliegende Stand der Technik wird durch das Dokument D1 repräsentiert. Es offenbart strukturell ähnliche Verbindungen (siehe oben) mit qualitativ gleichwertigen Eigenschaften im Vergleich zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung. Als Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird das zur Verfügung stellen analgetisch wirksamer 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]decan Derivate angesehen. Im Hinblick auf den experimentellen Teil (Testergebnisse auf Seite 59 ff) kann angenommen werden, daß dieses Problem prinzipiell von allen Verbindungen gelöst wird, die unter die Definition in Anspruch 1 fallen. In D1 stehen neurodegenerative Erkrankungen im Vordergrund (Anspruch 7) außerdem ist die Größe eines Ringes in Anspruch 1 variabel und nicht auf Piperidine festgelegt. Der Fachmann benötigt daher um zu den beanspruchten Verbindungen zu gelangen die Lehre aus mindestens einem weiteren Dokument.

Aus den Dokumenten D2 und D3 sind 1-Oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]decan-Derivate mit analgetischen Eigenschaften bekannt. Die Verbindungen beider Dokumente tragen einen $=O$ oder $=S$ Substituenten in der 2-Position, was dem $=O$ oder $=S$ in der 3-Position in D1 entspricht. Der $-C(=O)-NR_1R_2$ Substituent in der Anmeldung ist daher nicht naheliegend. Die 3,8-diaza- Anordnung im Ringsystem der Verbindungen in D2 und D3 führt den Fachmann darüberhinaus von der gegenwärtigen Erfindung weg. Die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT sind erfüllt.

Derivados sustituidos del 1-oxa-2,8-daza-espiro[4,5]dec-2-eno

La presente invención es acerca de los derivados sustituidos del 1-oxa-2,8-daza-espiro[4,5]dec-2-eno, así como procedimientos para su preparación, su utilización en la preparación de medicamentos, y los medicamentos que contienen estos compuestos.

El tratamiento de estados de dolor crónico y no crónico tiene una gran importancia en la medicina. Existe una necesidad mundial de terapias efectivas del dolor, y de un tratamiento de condiciones crónicas y no crónicas de dolor, adecuado para los pacientes y orientado a metas, que de aquí en adelante se debe interpretar como tratamiento exitoso y satisfactorio para los pacientes. Esta necesidad se traduce en la gran cantidad de los trabajos científicos que han aparecido en fechas recientes, en el campo de la analgesia aplicada.

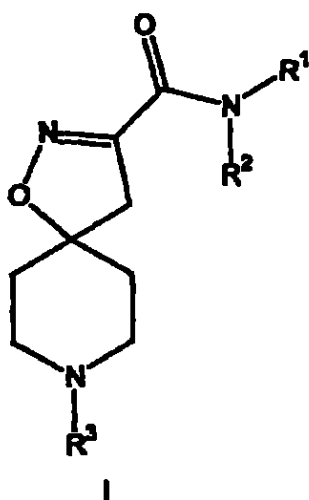
Los opioides clásicos como la morfina tienen buena eficacia en la terapia de dolores de fuertes hasta los más fuertes. Sin embargo, su uso se limita por los efectos secundarios, como por ejemplo la depresión respiratoria, vómitos, sedamiento, constipación y desarrollo de tolerancia. Además, son menos eficaces en los dolores neuropáticos o incidentales, de los que padecen en especial los pacientes de tumores.

Los opioides deben su efecto analgésico al enlazamiento en receptores locales de membranas, que pertenecen a la familia de los llamados receptores acoplados con proteína G. La caracterización bioquímica y farmacológica de los subtipos de esos receptores ha cerrado la esperanza de que los opioides específicos de subtipos, como la morfina, tengan otros perfiles de eficacia y efectos secundarios. Otras investigaciones farmacológicas, mientras tanto, han hecho posible la existencia de más subtipos de esos receptores de opioides (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 y δ_2).

Además existen otros receptores y canales iónicos que son esenciales en el sistema de la producción y el desarrollo del dolor, por ejemplo, el llamado punto de enlace de batracotoxina-(BTX) (= lugar de enlace 2) del canal de sodio, o del canal iónico de NMDA, sobre los cuales trata una parte apreciable de la comunicación de las sinapsis por el control del intercambio iónico del calcio, entre las células neuronales y su entorno.

La presente invención tiene por una de sus tareas poner a disposición compuestos analgésicos eficaces que sean adecuados en la terapia del dolor, y según el caso también en la terapia de los dolores crónicos y neuropáticos. Para ello, esas sustancias, en lo posible, no deben tener los efectos secundarios que normalmente se desarrollan por el uso de opioides como la morfina, o éstos, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria y constipación, deben ser muy pequeños.

- 10 La tarea la resuelven los derivados sustituidos del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-eno con la fórmula general (I)



- 15 según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos;

- 20 y en la fórmula anterior

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-18} , cicloalquilo C_3-10 , (alquilo C_{1-12})-cicloalquilo C_3-10 , arilo, (alquilo C_{1-12})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-12})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, en donde al menos uno de los grupos R^1 y R^2 no representa H,

- 25 o bien

los dos juntos representan $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q-$ con cada uno de m, n, p y q = 0, 1, 2, 3, 4 o 5, con la condición de que cuando $m+n \geq 1$ y $p+q \geq 1$, o bien representan $-CH_2-CH_2-C(arilo)=CHCH_2$;

R^3 representa H, SO_2R^{12} o COR^{13} ,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o $C(=O)R^{14}$;

Y representa $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} u O;

5 R^{12} y R^{13} son independientes entre sí y representan alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $NR^{18}R^{19}$;

R^{14} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o OR^{20} ;

10 R^{15} y R^{16} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $C(=O)R^{21}$;

R^{17} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $C(=O)R^{22}$;

15 R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo;

R^{20} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo;

20 R^{21} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo u OR^{23} ;

R^{22} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo u OR^{24} , y

25 R^{23} y R^{24} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo.

Estos compuestos de acuerdo con la invención, con la fórmula general (I), han demostrado ser compuestos con eficacia analgésica. Pueden enlazarse con los
30 lugares de enlace BTX del canal de sodio, o bien son antagonistas NMDA con efecto analgésico.

Los términos "alquilo", "alquilo C_{1-18} ", "alquilo C_{1-12} ", "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-8} ", "alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-4} ", "alquilo C_{1-3} " o "alquilo C_{1-2} " comprenden, en el sentido
35 de esta invención, grupos de hidrocarburo acíclico, saturado o no saturado, que pueden ser ramificados o de cadena recta, así como no sustituidos o sustituidos una o más veces, con sustituyentes iguales o diferentes, que (como en el caso de

alquilo C₁₋₁₈) pueden tener 1 a 18 átomos de C (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₁₂) pueden tener 1 a 12 átomos de C (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₁₀) pueden tener 1 a 10 átomos de C (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₈) pueden tener 1 a 8 átomos de C (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₆) pueden tener 1 a 6 átomos de C (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₄) pueden tener 1 a 4 átomos de C (es decir, 1, 2, 3 o 4 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₃) pueden tener 1 a 3 átomos de C (es decir, 1, 2 o 3 átomos), o bien (como en el caso de alquilo C₁₋₂) pueden tener 1 o 2 átomos de C; es decir, alcanilos C₁₋₁₈, C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₁₋₃ y C₁₋₂; alquenilo C₂₋₂₈, C₂₋₁₂, C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₂₋₃ o C₂, o bien alquinilo C₂₋₁₈, C₂₋₁₂, C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₂₋₃ o C₂. Los "alquenilos" tienen al menos un doble enlace C-C, y los alquínilos tienen al menos un triple enlace C-C. Es conveniente que el alquilo se selecciona entre el grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo; etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, penterilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, octenilo y octinilo.

Los términos "cicloalquilo C₃₋₁₀" o "cicloalquilo C₃₋₈" (o bien "cicloalquilo") representan, en el sentido de esta invención, grupos de hidrocarburos cíclicos, saturados o no saturados, con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o bien 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en los que cada grupo puede no estar sustituido, o estar sustituido una o más veces, con sustituyentes iguales o distintos y, según el caso, estar benzocondensado. Además, se puede tratar de un sistema de anillos bi, tri o policíclico. Como ejemplo, cicloalquilo representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo y ciclooctanilo, así como adamantilo y biciclo[3.1.1]heptano-3-ilo.

Bajo el término "arilo", para los fines de la presente invención se debe entender un grupo seleccionado entre los grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antracenilo y bifenilo, y que puede no estar sustituido o sustituido una o más veces, con sustituyentes iguales o distintos. De preferencia el arilo es fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo no sustituidos o sustituidos una o más veces con sustituyentes iguales o distintos.

El término "heterociclilo" significa un grupo orgánico monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo en el ciclo, o bien 2, 3, 4 o 5 heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre el grupo formado por N, O y S, donde el anillo puede ser saturado o no saturado, y puede ser no sustituido o sustituido una o más veces, con sustituyentes iguales o distintos. Como ejemplos de grupo herterociclilo, en el sentido de esta invención, están los grupos orgánicos monocíclicos con cinco, seis o siete miembros con 1 heteroátomo o 2, 3, 4 o 5 heteroátomos iguales o distintos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, así como sus análogos benzocondensados. Un subgrupo del grupo de heterocicilos está formado por los grupos "heteroarilo" en los que se trata con heterocicilos en los que al menos un ciclo que contiene al o a los heteroátomos, es heteroaromático. Cada grupo heteroarilo puede ser no sustituido, o estar sustituido una o más veces con sustituyentes iguales o distintos. Como ejemplo de los grupos heterocicilos, en el sentido de la presenta invención, están el pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxanilo, piperidinilo, piperazinilo y en especial el morfolinilo. Como ejemplos de los grupos heteroarilo están pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, tieno[1,3-d]pirimidinilo, indolilo y piridinilo, así como sus análogos benzocondensados. Cada uno de estos grupos puede estar sustituido o no.

20

Los términos "(alquilo C₁₋₁₂)-cicloalquilo C₃₋₁₀", "(alquilo C₁₋₈)-cicloalquilo C₃₋₁₀", "(alquilo C₁₋₄)-cicloalquilo C₃₋₁₀", "(alquilo C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₁₀", "(alquilo C₁₋₁₂)-heterociclilo", "(alquilo C₁₋₈)-heterociclilo", "(alquilo C₁₋₄)-heterociclilo", "(alquilo C₁₋₃)-heterociclilo", "(alquilo C₁₋₁₂)-arilo", "(alquilo C₁₋₈)-arilo", "(alquilo C₁₋₄)-arilo y "(alquilo C₁₋₃)-arilo" indican, para fines de la presente invención, que el grupo cicloalquilo, heterociclilo o arilo está enlazado al compuesto con él sustituido, a través de un grupo alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₃. Un ejemplo muy preferido de "alquilo-cicloalquilo" es el grupo ciclopropil-metilo.

25

En relación con "alquilo", "alcanilo", "alquenilo", "alquinilo" y "cicloalquilo", el término "sustituido" indica, a menos que no esté definido en otro lugar de la descripción o en las reivindicaciones, en el sentido de esta invención, la sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno por, por ejemplo, F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-arilo, NH-alquil-arilo, NH-heterociclilo, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N-alquilo-N-arilo, NO₂, OH, O-alquilo, S-alquilo, O-arilo, O-alquil-arilo, O-alquilo-O-alquilo, C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)arilo, C(=O)-alquilo C₁₋₈-alquil-arilo, C(=O)-heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂,

35

C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, donde la sustitución múltiple se hace varias veces en uno o en distintos átomos, por ejemplo, doble o triple; por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o -CH₂CF₃ o en distintos lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl. La sustitución múltiple puede hacerse con sustituyentes iguales o distintos. Para los fines de esta invención se prefiere en especial al CF₃ como alquilo sustituido.

En relación con "arilo", "heterociclilo" y "heteroarilo" se entiende, en el sentido de esta invención, que "sustituido" indica una sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno por un sustituyente adecuado. Mientras el significado de estos sustituyentes adecuados no se defina de otro modo en otro lugar de la descripción o en las reivindicaciones, los grupos "arilo", "heterociclilo" o "heteroarilo" adecuados son F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-alquil-arilo, NH-heterociclilo, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, NO₂, SH, S-alquilo, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-alquil-arilo, O-heterociclilo, CHO, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)arilo, C(=O)-(alquilo C₁₋₆)-arilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N((alquilo)₂), SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heterociclilo, sustituidos en uno o, según el caso, en varios átomos (en donde un sustituyente puede, según el caso, estar sustituido a su vez). Los sustituyentes de arilo y heterociclilo que se prefieren en especial son alquilo C₁₋₆, F, Cl, Br, I, CF₃, O-alquilo, OCF₃, fenilo, CN y/o NO₂.

"Benzocondensado" quiere decir, para fines de la presente invención, que un anillo de benceno está condensado con otro ciclo.

Sales farmacéuticamente o fisiológicamente admisibles, en el sentido de esta invención, son aquellas sales de acuerdo con la fórmula general (I) que son admisibles fisiológicamente para uso farmacéutico, en especial en mamíferos o en humanos, esto es, que no son apreciablemente perjudiciales (agudas) para las funciones fisiológicas de estas especies. Esas sales farmacéuticamente aceptables (fisiológicamente admisibles) pueden prepararse por ejemplo con ácidos inorgánicos u orgánicos, o en el caso de que los compuestos de acuerdo con la invención sean ácidos, en especial ácidos carboxílicos, pueden prepararse con bases.

De preferencia, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con esta invención, con la fórmula general (I), se preparan con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Si los compuestos de acuerdo con esta invención son ácidos, por ejemplo ácidos carboxílicos, las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar por reacción con bases, por ejemplo hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno o carbonato de sodio. Las sales preparadas son, entre otras, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, carbonatos de hidrógeno, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos, tartratos, fumaratos, citratos y glutamatos, o sales de sodio. Se prefieren muy en especial los hidratos de los compuestos de acuerdo con esta invención que se pueden preparar, por ejemplo, por cristalización de solución acuosa.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención con la fórmula (I) contengan al menos un centro de asimetría, esos compuestos pueden estar en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros puros y/o (en el caso en que haya más centros de asimetría) de los diastereómeros, o en forma de mezclas de esos enantiómeros o diastereómeros, y tanto en sustancia como también en forma de sales fisiológicamente admisibles de esos compuestos. Las mezclas pueden estar en cualquier relación de mezcla de los estereoisómeros. Se prefiere que los compuestos con la estructura general (I) estén en forma de compuestos enantioméricamente puros.

Se prefieren en especial aquellos compuestos de acuerdo con esta invención con la fórmula general (I) que se caracterizan porque:

- 30 R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-4})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-4})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, en donde al menos uno de los grupos R^1 y R^2 no representa H, o bien
- 35 los dos juntos representan $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q-$ con cada uno de $m = 1$, $n = 0$ o 1 , $p = 1$ o 2 , y $q = 1$ o 2 , o bien representan $-CH_2-CH_2-C(arilo)=CH-CH_2-$

- R^3 representa SO_2R^{12} o COR^{13} ;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} o $C(=O)R^{14}$;
Y representa $CR^{15}R^{16}$ o NR^{17} ;
5 R^{12} representa alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo o $NR^{18}R^{19}$;
 R^{13} representa alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo o heterociclilo;
 R^{14} representa OR^{20} ;
10 R^{15} y R^{16} son independientes entre sí y representan H, arilo o (alquilo C_{1-4})-arilo;
 R^{17} representa H, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo o $C(=O)R^{22}$;
 R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-8} ;
 R^{20} representa alquilo C_{1-8} ;
15 R^{22} representa arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo u OR^{24} , y
 R^{24} representa alquilo C_{1-8} o (alquilo C_{1-4})-arilo.

Un subgrupo preferido especialmente entre estos compuestos preferidos con la fórmula (I) se selecciona entre los compuestos en los cuales

- 20 R^1 representa alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-3})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-3})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, y
 R^2 representa H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-3})-arilo o (alquilo C_{1-3})-heterociclilo;
y se prefieren muy en especial los compuestos en los cuales
25 R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo o $CH_2-C(CH_3)=CH_2$, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, N-alquilo-N-amilamino, N,N-dialquilamino, amida, carboxialquilo, carboxibencilo; en especial metilo, etilo, $CH_2-C(CH_3)=CH_2$,
30 $CH(C(=O)OCH_2CH=CH_2)-CH_2C(=O)O$ -ter-butilo, 2-cianoetilo, $CH_2-CH_2-NH-C(=O)CH_3$, 2-(N-etil-N-(3-metilpentil)-amino)-etil, 2-(N,N-dimetilamino)-etilo, 2-(C(=O)-NH-(β -naftilo)-etilo, 1,2-(di-(C(=O)O-ter-butil)-etilo, 3-(N-metil-N-fenilamino)-propilo, 1-(C(=O)O-bencilo)-3-metil-butilo, 1-(C(=O)O-butilo)-3-metil-butilo, CH_2CO_2 -etilo, $CH_2CH_2CO_2$ -etilo, CH_2-CH_2-O -fenilo, $CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_3$;
35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, en especial fenilciclopropilo, 2-(O-bencilo)-ciclopentilo, 2-(carboxietilo)-ciclohexilo, 7,7-dimetil-2-(carboxietil)-ciclohexilo,

7,7-dimetil-2-metilbiciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, alquilo, arilo, carboxialquilo, carboxibencilo, O-alquilo, O-bencilo;

ciclopropilmetilo, 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo;

5 fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo no sustituido o sustituido con fenoxi, -CH₂-P(=O)(O-etilo)₂;

CH₂-arilo, CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH(CH₃)-arilo, CH(CH₃)-CH₂-arilo, CH₂-CH(arilo)₂, CH(CO₂-alquilo)-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH(arilo)₂, en donde arilo representa fenilo no sustituido, 1-

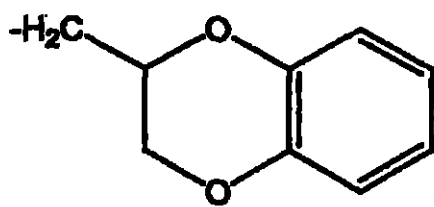
10 naftilo o 2-naftilo, o fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, alquilo, CF₃, alcoxi, o alquilendioxi, en especial bencilo, -CH₂-naft-1-ilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 3-metoxibencilo, 2-etoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-fluoro-5-trifluorometilbencilo, 3-fluoro-4-trifluorometilbencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, 2-cloro-6-

15 metil-bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dioximetilbencilo, CH(CH₃)-fenilo, CH(CH₃)-4-CH₃-fenilo, CH(CH₃)-(4-nitrofenilo), CH(CH₃)-(2,3-dioxietilen-fenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(2-fluorofenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(4-fluorofenilo), CH₂-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-(3,4-diclorofenilo), CH₂-CH₂-(3-metoxifenilo), CH₂-CH₂-(2,5-dimetoxifenilo), CH(CO₂-ter-butilo)-CH₂-fenilo, CH(CO₂-metilo)-CH₂-4-clorofenilo, CH₂-CH(fenilo)₂, CH(CH₃)-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-CH(fenilo)₂, CH₂CH₂CH₂-fenilo;

20 pirrolidin o piperidin no sustituido o sustituido con arilo, alquilarilo o carboxietilo, en especial pirrolidin-3-ilo, N-(4-trifluorobencil)-pirrolidin-3-ilo, N-(3-metoxibencil)-pirrolidin-3-ilo, N(CH₂-(β-naftil)-pirrolidin-3-ilo o N-(carboxietil)-piperidin-4-ilo;

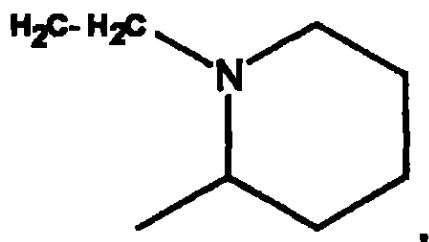
25 (CH₂)₁₋₃-heterociclilo no sustituido, o sustituido con alquilo, F, Cl, Br, I, -CN, arilo, alquilarilo, donde el heterociclilo es furanilo, benzofuranilo, 1,4-dioxanilo, benzo-1,4-dioxanilo, tienilo, piridinilo, pirrolidinilo, 1H-indolilo, imidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, en especial CH₂-furanilo, 5-metilfuran-2-ilo, CH₂-benzofuran-2-ilo,

30



, CH₂-tien-2-ilo, CH₂-piridin-3-ilo, CH₂-piridin-4-ilo, CH₂-CH₂-piridin-2-ilo, CH₂-CH₂-(1H-indol-3-ilo), CH₂-CH₂-pirrolidin-1-ilo, CH₂-(N-2,5-diclorobencil-pirrolidin-3-ilo), (CH₂-CH₂-(N-metil-pirrolidin-2-ilo), -(CH₂)₃-imidazol-1-ilo,

CH₂-(tetrahydrofuran-2-ilo) o



o CH(CO₂-metil)-CH₂-(1H-indol-3-ilo;

NH-C(=O)-(4-dimetilaminofenil), y

5 R² representa H;

metilo, etilo o CH₂-C(CH₃) sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, en especial metilo, etilo, 2-cianoetilo, CH₂-C(CH₃)=CH₂;

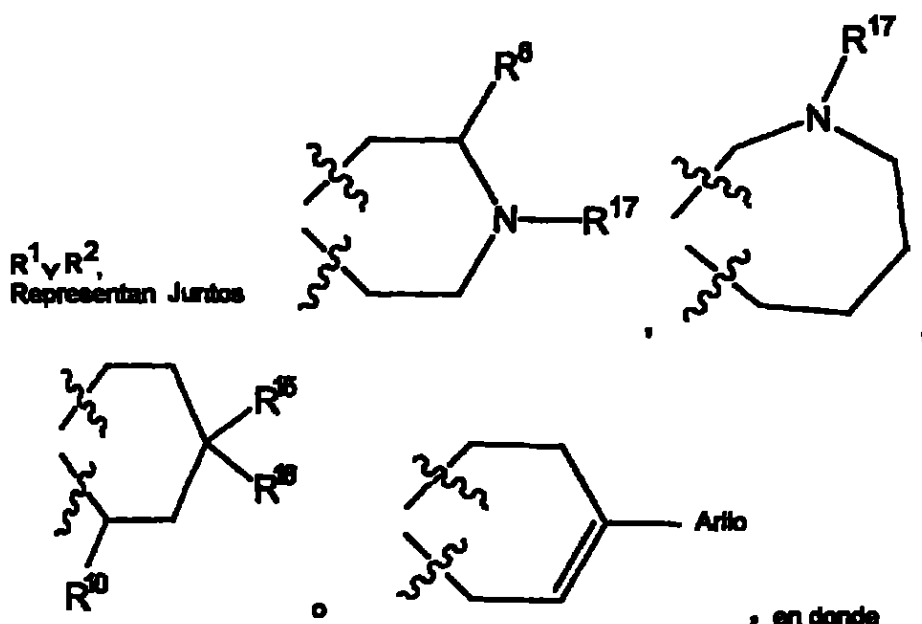
bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, metoxi o etoxi, en especial bencilo, 4-fluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, fenetilo, o bien

10

CH₂-furanilo, en especial CH₂-furano-2-ilo, CH₂-benzofuranilo, en especial CH₂-benzofuran-2-ilo, CH₂-piridinilo, en especial CH₂-piridin-3-ilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, en especial CH₂-tetrahydrofuran-2-ilo, CH₂-CH₂-piridinilo, en especial CH₂-CH₂-piridin-2-ilo.

15

Otro grupo de compuestos preferidos, de acuerdo con la invención, con la fórmula (I), son los que se distinguen porque



20

ariilo representa fenilo o fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, en especial 4-fluorofenilo;

- R⁶** representa H o alquilo C₁₋₄, en especial metilo;
- R¹⁰** representa H, C(=O)O-metilo, C(=O)O-etilo, C(=O)O-n-propilo, C(=O)O-isopropilo, C(=O)O-n-butilo, C(=O)O-ter-butilo;
- R¹⁵** representa H o CH₂-arilo;
- 5 **R¹⁶** representa H
- R¹⁷** representa H;
- cicloalquilo C₃₋₈, en especial cicloheptilo;
- fenilo o naftilo, sustituido con arilo, en especial no sustituido o sustituido con metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi;
- 10 (alquilo (CH₂)₁₋₃)-arilo o CH(CH₃)-arilo, donde el arilo no está sustituido o está sustituido con alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, fenilo o naftilo sustituido con alcoxi;
- representa piridinilo, pirazinilo o tieno[2,3-d]pirimidinilo no sustituido o sustituido con alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN o alcoxi; o bien
- 15 representa C(=O)R²²; y
- R²²** representa fenilo, O-metilo, O-etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-n-butilo, O-ter-butilo, O-bencilo, bencilo no sustituido, bencilo sustituido con F, pirazinilo no sustituido o sustituido con alquilo, todos ellos sustituidos con fenilo o con alcoxi;
- 20 en donde entre estos compuestos se prefieren mucho más los compuestos en los cuales
- R⁶** representa H o metilo;
- R¹⁰** representa H o C(=O)O-etilo;
- 25 **R¹⁵** representa H o bencilo;
- R¹⁶** representa H, y
- R¹⁷** representa H;
- cicloheptilo;
- fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-trifluorometilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-6-metilfenilo;
- 30 bencilo, CH₂-(4-ter-butilfenilo), CH₂-(β-naftilo), CH(CH₃)-fenilo, (CH₂)₃-fenilo; piridin-2-ilo, (4-trifluorometil)-piridin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, o bien C(=O)-(4-metoxifenilo), C(=O)-bencilo, C(=O)-CH₂-(3,4-difluorofenilo),
- 35 C(=O)-(2-metilpirazin-5-ilo), C(=O)O-ter-butilo u O-bencilo.

Además, se prefiere que cuando en los compuestos de acuerdo con la invención según la fórmula (I), R³ represente SO₂R¹²,

R¹² represente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, en especial n-propilo; 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo, fenilo o fenilo sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, OCF₃ o CO₂-metilo, en especial 4-metilfenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-CO₂-metil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3-fluoro-6-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 2-metilo-5-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo; bencilo no sustituido o sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi u OCF₃; furanilo o tienilo, no sustituido o sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, Cl, Br, I, -CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi o ter-butoxi; en especial tien-2-ilo, 5-clorotien-2-ilo o NR¹⁸R¹⁹, y

R¹⁸ y R¹⁹ son independientes entre sí y representan H, metilo o etilo.

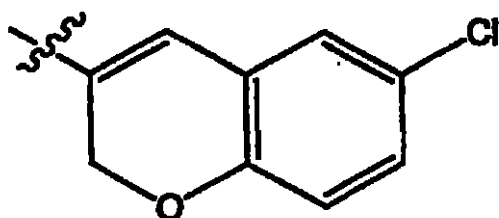
Además se prefiere que cuando en los compuestos de acuerdo con la invención, con la fórmula general (I), R³ representa COR¹³,

R¹³ sea no sustituido o sustituido con O-metilo, O-etilo, O-(CH₂)₂OCH₃, O-bencilo, O-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido, o está sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, metilo sustituido con O-C(=O)-metilo, O-C(=O)-etilo, etilo, C(=O)O-metilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo o 3-metilbutilo, en especial metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, CH₂O-CH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)-O-fenilo, CH₂-CH₂-C(=O)OCH₃, C(CH₃)₂-OC(=O)CH₃, CH₂-O-bencilo, CH₂-O-(3-clorofenilo), CH₂-CH₂-CH₂-O-fenilo, CH(OC(=O)metilo)CH₃; ciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 1-adamantilo;

fenilo o naftilo no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SCH₃CH₂OC(=O)fenilo o -N(CH₃); en especial 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fenilfenilo (4-bifenilo), 4-etilfenilo, 4-CF₃-fenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-ter-butilo, 3-OCF₃-fenilo, 4-OCF₃-fenilo, 4-SCF₃-fenilo, 3-SCF₂-fenilo, 2-CH₂-OC(=O)fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-CF₃-3-fluorofenilo, 3-CF₃-6-

fluorofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metil-6-fluorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo;

(alquilo C₁₋₂)-arilo, no sustituido o sustituido, en especial bencilo, fenetilo, CH(C₂H₅)-fenilo, CH-(NH-SO₂-(4-metilfenilo))-CH₂-fenilo, CH=CH-fenilo, CH=CH₃-(3-trifluorofenilo) o furanilo, benzofuranilo; tienilo, piridinilo, pirazolilo, benzodihidropiranilo, isoxazolilo no sustituido o sustituido con alquilo, no sustituido o sustituido con alquilo, CF₃, arilo, O-fenilo, cloro, S-metilo, S-etilo; en especial 1,5-dimetilfuran-3-ilo, 2-metil-5-ter-butil-furan-3-ilo, 3-clorotien-2-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-ter-butil-pirazol-5-ilo,



, piridin-4-ilo, 2-metiltiopiridin-3-ilo, 2-etiltiopiridin-3-ilo, 2-fenoxipiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-isoxazol-4-ilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-isoxazol-4-ilo no sustituido o sustituido con alquilo, CF₃, arilo, O-fenilo, cloro, S-metilo o S-etilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención y de acuerdo con la fórmula (I) seleccionados y preferidos en especial son:

- éster metílico del ácido 3-(1H-indol-3-ilo)-2-[[8-(4-trifluorometoxi-benzolsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-amino]-propanoico
- éster dietílico del ácido {4-[(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico
- (4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-tiofeno-2-sulfonilo]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo-metanona
- [8-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-(4-fenil-piperazin-1-ilo)-metanona
- ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-metanona
- fenetilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-

2-eno-3-carboxílico

- (1-fenil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- N'-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-hidrazida del ácido 4-dietilamino-benzoacético
- (2-pirrolidin-1-ilo-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenetil-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-bencensulfonil-1-oxa-2,8-espiro[4.5]dec-2-eno-2-carboxílico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]metanona
- [3-(2-metil-piperidin-1-ilo)-propil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- [2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-acetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(2-metil-5-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-feniletanosulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-fenoxi-fenil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-fluoro-bencilamida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-fenil-1-[4-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo]-etanona

- [1-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo)-metanona
- bencil-(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]4-tieno[2,3d]pirimidin-4-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
- (benzo[1,3]dioxol-5-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-ilo)-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- (piridin-3-ilometil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-toluen-4-sulfonilamino)-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- benzhidril-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido [(6-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-acético
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(3-dimetilamino-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(naftalen-2-ilo-carbamoylo)-etil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-

- bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilo]-(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
 - (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - bencilamida del ácido 8-acetil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - 2,5-difluoro-bencilamida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (1-naftalen-2-ilometil-pirrolidin-3-ilo)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - 2-etoxi-bencilamida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-etil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster 1-alílico 4-ter-butílico del ácido 2-[[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-succínico
 - naftalen-2-ilo-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido 4-[[8-(2-fenil-ciclopropano-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico
 - éster etílico del ácido 4-[[8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico
 - (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoi-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [2-(1-metil-pirrolidin-2-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido 4-[[8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]piperidina

- 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- dimetilamida del ácido 3-(4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- éster etílico del ácido 3-[(8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-propanoico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,6-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- dimetilamida del ácido 3-(4-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-ilo)-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-dimetilsulfamoi-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[(8-butil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico
- (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(4-fluoro-benzoilsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(5-metil-piperazin-2-carbonil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- 2,4-difluoro-bencilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoi-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-2-difenil-etil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- dimetilamida del ácido 3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico

- éster etílico del ácido 3-[[8-(3,5-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(3-trifluorometil-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4-dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenilamida del ácido 8-butil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclooctil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(4-bromo-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [3-(etil-fenil-amino)-propil]amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(2-metil-5-nitro-bencen-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- metil-piperidin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-(3,4-difluoro-fenil)-1-[4-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo]-etanona
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 3-[[8-(2-metil-5-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-

- bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- metil-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - bencilamida del ácido 8-(piridin-4-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - etil-(2-metil-alil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - isobutil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-fenil-acrilol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido {[8-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
 - éster metílico del ácido 4-oxo-4-{3-[(tiofen-2-ilometil)-carbamoil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo-butírico
 - bencilamida del ácido 8-(2-etil-sulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido 3-[[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- [8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-ilo)-piperazin-1-ilo]-metanona
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]piperidin-1-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(2-metil-sulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (naftalen-1-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-carboxílico
- (piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-3-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-cloro-bencilamida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-(4-otolil-piperazin-1-ilo)-metanona
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo(4-piridin-2-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-

espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- **éster metílico del ácido 2-(3-isobutil-carbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-sulfonil)-bencen-acético**
- **éster ter-butílico del ácido 2-[(8-dimetil-sulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propanoico**
- **[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(3-imidazol-1-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster bencílico del ácido 4-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico**
- **dimetilamida del ácido 3-(4-cicloheptil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico**
- **éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-pentanoico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster ter-butílico del ácido 2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico**
- **éster etílico del ácido 3-[[8-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico**
- **bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilo]-metanona**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **ciclopentil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster etílico del ácido 1-[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico**

- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-hexanoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-etil-amida del ácido 8-(2,3-difluoro-4-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2,5-dimetoxi-bencil)-furan-2-ilometil-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-acético
- (2-etilsulfanil-etil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-metoxi-bencilamida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-(2-piridin-2-ilo-etil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,6-difluoro-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenilamida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(5-bromo-2-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster 2-(3-bencil-carbamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo)-

1,1-dimetil-2-oxo-acético

- **(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona**
- **bencilamida del ácido 8-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **isobutil-amida del ácido 8-(naftalen-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster etílico del ácido 1-[8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico**
- **bencilamida del ácido 8-(3-difluoro-metil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **fenilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butilil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona**
- **(piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster bencílico del ácido 2-(3-ciclopentil-carbamol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonil)-benzoico**
- **dimetilamida del ácido 3-[4-(4-ter-butil-bencil)-piperazin-1-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico**
- **éster etílico del ácido [8-(2-etoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético**
- **(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(naftalen-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**

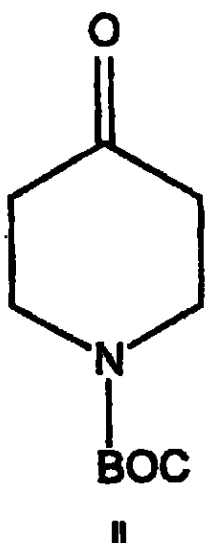
- (3-metil-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 1-[8-(4-ter-butil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
- [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(naftalen-2-ilo-carbamol)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster metílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(naftalen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(fenil-butil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-fluoro-bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-bencil-piperazin-1-ilo)-[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- bencilamida del ácido 8-(3-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-bencil-piperidin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-

diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona

- bencilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-pentanoico
- [4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo]-(8-fenil-metano-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [2-(etil-m-tolil-amino)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoi-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido *R,R*-8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico;

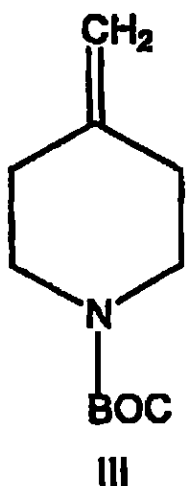
así como sus clorhidratos.

- Un objetivo más de la presente invención es un procedimiento de preparación de derivados de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención,
- 5 con la fórmula general (I). Este procedimiento se caracteriza porque
- (a) el compuesto con la fórmula (II)



que se puede comprar u obtener a partir de piperidin-4-ona, y un medio BOCilador en forma fácil,

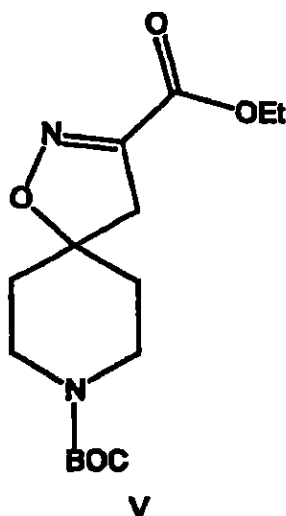
se transforma en el compuesto (III), mediante un agente metilador, de preferencia Pb_3PCH_3Br en presencia de ter-butilato de potasio en THF



5

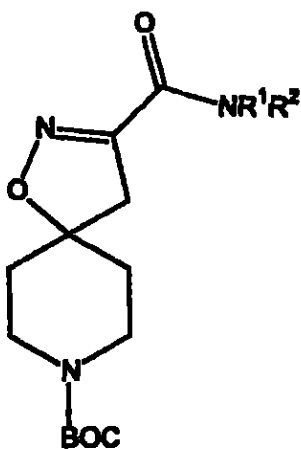
(b) El compuesto (III) se transforma con acetato de etil-cloroimida (IV) en presencia de una base, de preferencia carbonato de sodio e hidrógeno, o hidróxido de litio, de preferencia en un solvente orgánico, en especial metanol, diclorometano o THF, formando el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (V)

10



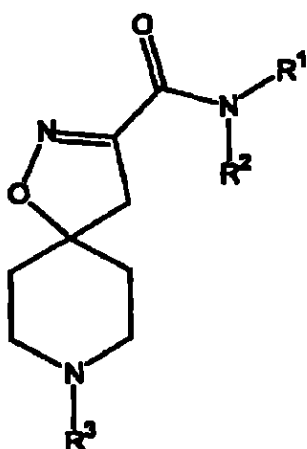
(c) El compuesto (V) se convierte en el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (VI), ya sea en forma directa o con previa saponificación de la función éster etílico de ácido carboxílico del compuesto (V) y según el caso activando la función ácido carboxílico así obtenida, con una amina de la fórmula HNR^1R^2 , donde R^1 y R^2 se definen como arriba,

15



VI

(d) el compuesto con la fórmula (I), con $R^3 = H$, se obtiene apartando el grupo protector BOC del compuesto (VI), y



I

5

(e) según el caso, el compuesto (I) con $R^3 = H$ se transforma en un compuesto (I) con SO_2R^{12} , con un cloruro de ácido de la fórmula $R^{12}SO_2Cl$, estando R^{12} definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o con cloruro de ácido carboxílico con la fórmula $R^{13}COCl$, en un compuesto (I) con $R^{13} = COR^{13}$, donde R^{13} está definido como en alguna de las reivindicaciones 1 a 8.

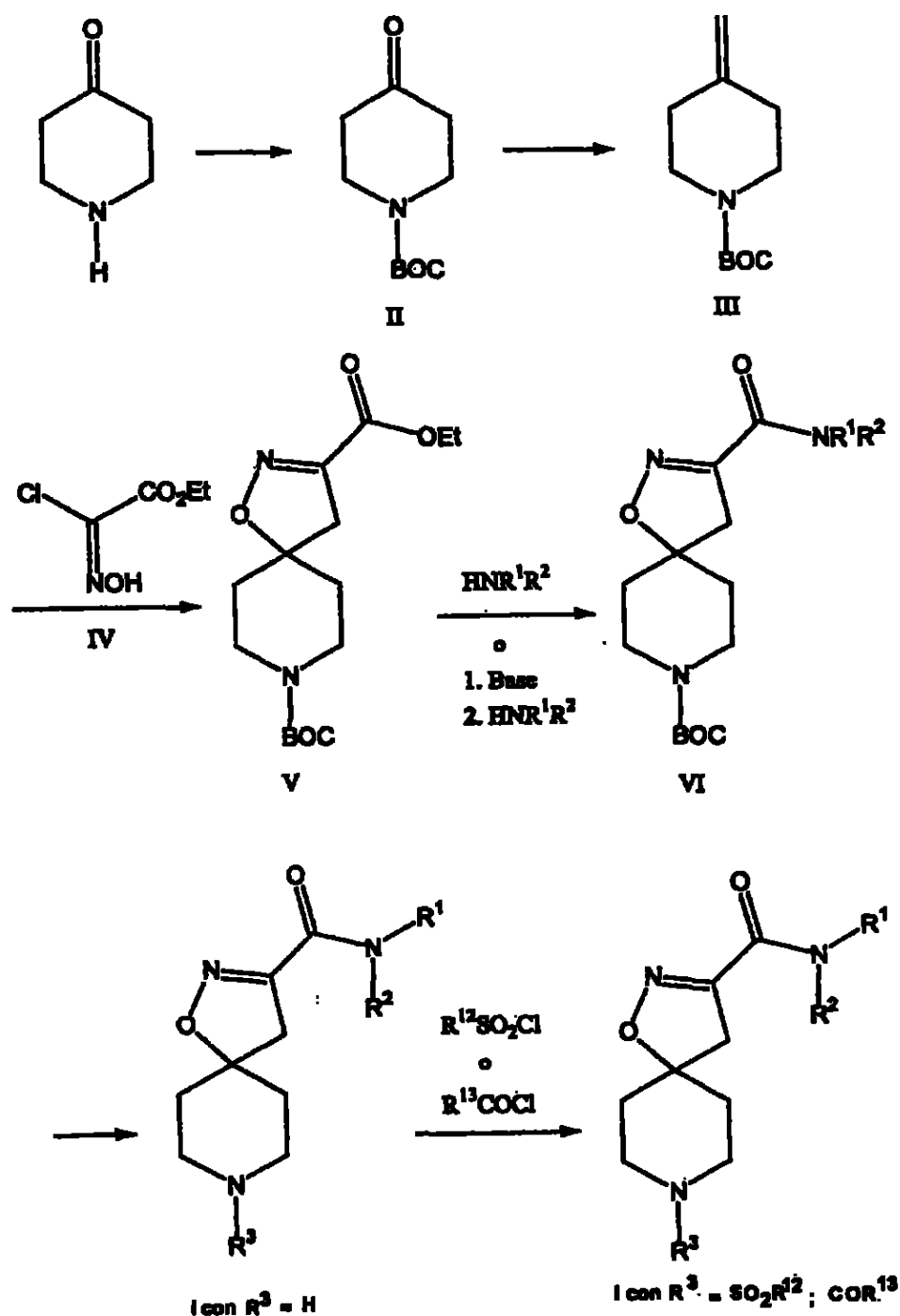
10

Para ello, la introducción del grupo protector BOC (BOC = ter-butil-oxi-carbonilo) del paso (a), así como la preparación del grupo exo-metileno en el paso (a), y la cicloadición bipolar 1,3 del paso (b) del procedimiento de acuerdo con la invención, como alguno de los procedimientos conocidos en las publicaciones, de acuerdo con la WO 97/33887, Págs. 78 a 82. Los pasos finales de reacción (c), (d) y según el caso (e), partiendo del espiroéter (V) por formación de amina mediante conversión con una amina primaria o secundaria ((c)) (según el caso después de previa separación del éster etílico, y según el caso por activación de la función

15

20

ácido carboxílico libre, por ejemplo con dicitohexil-carbodiimida (DCC), 1-hidroxibenzotriazol y trietilamina, o N-metilmorfolina y reactivo de Castro (reactivo BOP), por ejemplo en DMF), separación del grupo protector BOC de la amida (V) ((d)) y por, según el caso, transformación posterior con cloruros de ácido o con cloruros de ácido sulfónico ((e))- se hace de acuerdo con los métodos generales conocidos por el especialista, como los que se describen por ejemplo en "Peptide Chemistry", M. Bodansky, Springer-Verlag, 1993. El siguiente esquema de reacción resume la secuencia de síntesis de acuerdo con la invención.



- 10 Los compuestos y los reactivos adicionados en el procedimiento de acuerdo con la invención, cuando no se pueden conseguir en el comercio, se pueden preparar con los métodos conocidos por el especialista, de acuerdo con el estado de la

técnica.

Los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención son toxicológicamente inocuos, por lo que son adecuados como
5 sustancias activas farmacológicas.

Un objetivo más de la invención es, por consiguiente, un medicamento que contenga al menos un derivado sustituido del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno como en la fórmula general (I) arriba definida, en forma de sus racematos, sus
10 estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus
15 clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

Los medicamentos de acuerdo con la invención pueden encontrarse como formas de medicamentos fluidos, en forma de soluciones inyectables, gotas o zumos, como formas semisólidas de medicamentos, como granulados, tabletas, píldoras,
20 parches, cápsulas, emplastos o aerosoles, y contienen, junto con alguno de los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (I), los vehículos, cargas, solventes, adelgazantes, colorantes y/o aglomerantes de acuerdo con la forma galénica. La selección de los coadyuvantes, así como las cantidades mismas adicionadas dependen de si el medicamento se debe
25 administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo en infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica e
30 inhalativa son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y las nebulizaciones. Los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención son adecuados para preparaciones de aplicación percutánea en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, según el caso por adición de medios dosificadores de la penetración
35 cutánea. Las formas de preparación para uso oral o percutáneo pueden liberar en forma retardada a los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención. Las cantidades activas que se deben administrar a los

pacientes varían de acuerdo con el peso del paciente, de la forma de aplicación, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 2 a 500 mg/kg de cuando menos uno de los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula (I).

5

De preferencia, los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención se deben usar en el tratamiento del dolor, en especial de dolores crónicos y neuropáticos, aunque también de migrañas, por lo que un objetivo más de la invención es el empleo de al menos un derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la fórmula I y de acuerdo con la invención, así como en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un solo enantiómero o diastereómero, sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles, en especial las sales clorhidrato, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor neuropático y/o crónico, y/o para el tratamiento y/o prevención de la migraña.

10
15

En forma sorprendente se ha establecido que los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula general (I), también son muy adecuados para otras indicaciones, en especial para el tratamiento de la incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea. Por consiguiente, un objetivo más de la solicitud es el empleo de al menos uno de los derivados del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula (I), también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de enantiómeros o diastereómeros aislados; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles, en especial de las sales clorhidrato, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la incontinencia urinaria y/o del prurito y/o del tinnitus aurium y/o de la diarrea.

20
25

Por la afinidad hacia los sitios de enlace BTX se derivan otros campos de uso terapéutico, por lo que los derivados sustituidos del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula general (I), sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales

30
35

fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para anestesia, en especial anestesia local y/o para el tratamiento y/o profilaxis de las arritmias y/o emesis y/o enfermedades cardiovasculares, y/o isquemias cerebrales y/o dependencia de alcohol, y/o drogadicción y/o farmacodependencia y/o desvanecimientos y/o vértigo y/o como nootrópico (neurotrópico) y/o relajante muscular.

Además, por su afinidad hacia el receptor NMDA, se pueden administrar en otros campos de aplicación, porque de acuerdo con lo que se conoce de los NMDA-antagonistas, entre otras, tienen una influencia neuroprotectora, por lo que también se pueden administrar en cuadros de enfermedades de neurodegeneración y daños neurales, como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc. Otras indicaciones de los NMDA-antagonistas de acuerdo con la invención son en la epilepsia, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, las depresiones que se desarrollan con el mal uso de alcohol y/o drogas, la depresión, ataques de apoplejía, así como las isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia y anoxia relacionadas, así como también su uso en ansiólisis y en la anestesia. Por consiguiente, un objetivo más de la invención es el empleo de al menos uno de los derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula (I), también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles, en especial las sales clorhidrato, para preparar un medicamento para el tratamiento de profilaxis de/en epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, glaucoma, ototoxicidad, depresiones por mal uso de alcohol y/o drogas, apoplejías, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o ansiólisis y/o anestesia.

Los compuestos de acuerdo con la invención, con la fórmula (I), son por consiguiente efectivos en el receptor α_{2A} , o han mostrado ser inhibidores de absorción NA y absorción 5HT. Por consiguiente, un objetivo más de la invención es el empleo de un derivado de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I), en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier

relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o

5 la profilaxis de reacciones inflamatorias y/o alérgicas, y/o gastritis y/o úlcera y/o depresiones y/o condiciones de choque y/o narcolepsia y/o epilepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome de hiperquinesia; de pérdida de movimiento y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o ansiólisis y/o para aumentar la vigilia y/o la libido; perturbaciones bipolares y/o bochornos posmenopáusicos

10 y/o distrofia simpática (RSD) y/o cojera espástica y/o síndrome de pierna inquieta y/o nistagmo adquirido y/o esclerosis múltiple y/o enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Huntington.

Un objetivo más de la invención es un procedimiento para el tratamiento de

15 mamíferos no humanos u hombres que necesite un tratamiento médico de síntomas relevantes, mediante la administración de una dosis efectiva de un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención, con la fórmula general (I), también en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma

20 de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en

25 forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, o de un medicamento de acuerdo con la invención. La invención se relaciona en especial con el procedimiento correspondiente para el tratamiento del dolor, en especial del dolor neuropático y/o del dolor crónico, y/o la migraña y/o incontinencia urinaria y/o prurito y/o tinnitus aurium, y/o diarrea y/o arritmias y/o

30 emesis y/o enfermedades cardiovasculares y/o isquemias cerebrales y/o dependencia de alcohol y/o drogadicción y/o farmacodependencia y/o desvanecimientos y/o vértigo y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o gastritis y/o úlcera y/o depresiones y/o estados de choque y/o narcolepsia y/o epilepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético y/o

35 pérdida de movimiento y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o para ansiólisis y/o para aumento de vigilia y/o de libido y/o profilaxis de perturbaciones bipolares y/o bochornos posmenopáusicos y/o esclerosis amiotrófica lateral (ALS) y/o

distrofia simpática refleja (RSD) y/o cojera espástica y/o síndrome de pierna inquieta y/o enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Huntington.

- 5 A continuación se aclarará más la invención, sin limitarla, mediante ejemplos.

Ejemplos

- 10 Los reactivos y solventes usados se obtuvieron comercialmente con uno de los siguientes proveedores: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japón, o siguiendo procedimientos conocidos en el avance de la técnica.

- 15 Las determinaciones cromatográficas de capa delgada se efectuaron con placas terminadas HPTLC, Kieselgel 60F 254 de E. Merck, Darmstadt.

- 20 Cada prueba se analizó con ESI-MS y/o NMR. Las determinaciones con espectrógrafo de masas (ESI-MS) se hicieron con un espectrómetro de masas de Finnegan, LCQ Classic. Las determinaciones de ¹H-NMR de los compuestos de acuerdo con la invención se efectuaron con un aparato de NMR DPX Advance de 300 MHz de Bruker.

- 25 **Preparación de los derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención**

Éster *ter*-butilico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico

- 30 A una suspensión de 5,34 g (15 mmol) de bromuro de metil-trifenil-fosfonio en 50 mL de éter dietílico se agregó 1,6 g (14 mmol) de *ter*-butilato de potasio, con agitación a 0 °C (baño de hielo). Después de agitar 15 min, se agregó una solución de 2,00 g (10 mmol) de 1-boc-4-piperidona (de Merck KGaA) en 15 mL de éter dietílico, poco a poco. Se dejó agitando la suspensión otros 30 min a 0 °C. Después de agregar 60 mL de solución acuosa de NH₄Cl al 10%, se separó la
35 fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se separó el solvente al vacío. Por cromatografía en Kieselgel (hexano:acetato de etilo = 5:1) se obtuvo 1.71 g (89%) de éster *ter*-butilico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico, en forma de

líquido incoloro.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 1,47$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,16-2,19 ppm (m, 4H, CH_2); 3,40-3,44 ppm (m, 4H, CH_2); 4,74 (s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$).

5

Éster 8-ter-butilico 3-etílico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico

A una mezcla de 0,50 g (2,6 mmol) de éster ter-butilico del ácido 4-metilen-
 10 piperidin-1-carboxílico y 0,60 g (3,9 mmol) de éster etílico del ácido 2-cloro-2-
 hidroximinio-acético en 10 mL de diclorometano se agregó despacio, a 0 °C (baño
 de hielo) 0,55 mL (3,9 mmol) de trietilamina recién destilada. Después de agitar 12
 h a temperatura ambiente se dosificaron 0,79 g (5,1 mmol) de éster etílico del
 ácido 2-cloro-2-hidroximinio-acético y 0,72 mL (5,1 mmol) de trietilamina a 0 °C y
 15 se agitó de nuevo durante 24 h. Después de lavar con ácido cítrico acuoso al 10%
 y NaCl acuoso saturado, se obtuvo, después de secar la fase orgánica (MgSO_4) y
 separar el solvente al vacío, un aceite amarillo. Por cromatografía en Kieselgel
 (hexano : éter dietílico = 4:1) se obtuvieron 320 mg (39%) del éster ter-butilico 3-
 etílico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico en forma
 20 de un aceite amarillento claro.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 1,37$ ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3); 1,46
 ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,67-1,75 ppm (m, 2H, CH_2); 1,85-1,92 ppm (m, 2H, CH_2);
 2,96 ppm (s, 2H, CH_2); 3,39-3,49 ppm (m, 2H, CH_2); 3,60-3,70 ppm (m, 2H, CH_2);
 25 4,35 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2).

Éster 8-ter-butilico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico

30 Se agitó a temperatura ambiente, durante 1,5 h, una mezcla de 320 mg (1 mmol)
 de éster ter-butilico 3-etílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico en 2 mL de
 MeOH y 70 mg (1,5 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 1,3 mL de H_2O .
 Después de separar la mezcla de solventes al vacío, se tomó el residuo en agua y
 acetato de etilo, y se separó, donde la fase acuosa se ajustó a pH = 4 con ácido
 cítrico. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se separó el solvente al vacío. Se
 35 obtuvieron 280 mg (98%) del ácido libre, en forma de un sólido incoloro.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ TMS_{ext}): $\delta = 1,47$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,73-1,78 ppm (m, 2H, CH_2); 1,88-1,93 ppm (m, 2H, CH_2); 2,97 ppm (s, 2H, CH_2); 3,39-3,48 ppm (m, 2H, CH_2); 3,65-3,74 ppm (m, 2H, CH_2); 9,35 (s, 1H, COOH).

5 Instrucciones generales para la reacción de éster 8-ter-butílico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico con aminas primarias secundarias

Una mezcla de 1 equivalente de éster 8-ter-butílico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico, 1 equivalente de la amina correspondiente, 2,7 equivalentes de N-metilmorfolina y 1,8 equivalente de reactivo de Castro (reactivo BOP) en DMF se dejó agitando 12 h a temperatura ambiente. Después de separar el DMF al vacío, el residuo se tomó con agua y acetato de etilo, y se extrajo. La fase orgánica se lavó con H_2O , ácido cítrico al 10%, solución saturada de Na_2CO_3 y solución saturada de NaCl ; se secó (MgSO_4) y se separó el solvente al vacío. Por cromatografía en columna (Kieselgel, éter dietílico : hexano = 10:1) se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento.

En algunos casos, el acoplamiento se hizo con DCC (1 equivalente), 1-hidroxibenzotriazol (1 equivalente) y trietilamina (1 equivalente) en DMF a 0°C . Después de 1 h a 0°C se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 12 horas más. A continuación se filtró, y el filtrado se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl , se secó (MgSO_4) y se separó el solvente al vacío. Por cromatografía en columna (Kieselgel, éter dietílico : hexano = 10:1) se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento.

Éster ter-butílico del ácido 3-bencil-carbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico

En forma análoga a las instrucciones generales anteriores (con reactivo de Castro) se obtuvieron 250 mg (56%) de éster ter-butílico del ácido 3-bencil-carbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico, en forma de un sólido incoloro, partiendo de 340 mg (1,2 mmol) de éster 8-ter-butílico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico, y 130 mg (1,2 mmol) de bencilamina.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ TMS_{ext}): $\delta = 1,46$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,63-1,70

ppm (m, 2H, CH₂); 1,79-1,89 ppm (m, 2H, CH₂); 2,98 ppm (s, 2H, CH₂); 3,36-3,45 ppm (m, 2H, CH₂); 3,55-3,65 ppm (m, 2H, CH₂); 4,51 ppm (d, *J* = 6 Hz, 2H, N-CH₂); 7,15-7,20 ppm (m, 1H, NH); 7,26-7,73 ppm (m, 5H, arilo-H).

5 **Éster *ter*-butilico del ácido *R,R*-3-(2-benciloxi-ciclopentil-carbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico**

En forma análoga a las instrucciones generales anteriores (con DCC) se obtuvieron 700 mg (55%) de éster *ter*-butilico del ácido *R,R*-3-(2-benciloxi-ciclopentil-carbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico en forma de sólido incoloro, partiendo de 800 mg (2,8 mmol) de éster 8-*ter*-butilico del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3,8-dicarboxílico y 540 mg (2,6 mmol) de *R,R*-2-bencil-oxi-ciclopentil-amina.

15 **Espectro ¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{int}):** δ = 1,46 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,60-2,00 ppm (m, 9H, CH₂); 2,15-2,30 ppm (m, 1H, CH₂); 2,99 ppm (s, 2H, CH₂); 3,40-3,50 ppm (m, 2H, CH₂); 3,59-3,65 ppm (m, 2H, C₂); 3,80-3,90 ppm (m, 1H, CH); 4,25-4,35 ppm (m, 1H, CH); 4,61 ppm (m, 2H, O-CH₂); 6,51-6,53 ppm (m, 1H, NH); 7,25-7,34 ppm (m, 5H, arilo-H).

20

Instrucciones generales para la separación del grupo Boc

La *N*-Boc-piperidina correspondiente se trató con un exceso de solución metanólica de HCl 4 M a temperatura ambiente y se dejó agitando (control DC).

25 Después de terminar la reacción, la solución se diluyó hasta que comenzó a opacarse, después se agregó éter dietílico y para terminar la precipitación se dejó a 4 °C durante la noche. el sólido precipitado se filtró, se lavó con pequeñas porciones de éter dietílico y se secó al vacío.

30 **Clorhidrato de bencilamida del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**

En forma análoga a las instrucciones anteriores, se partió de 250 mg (0,7 mmol) de éster *ter*-butilico del ácido 3-bencil-carbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico para obtener 130 mg (60%) de bencilamida del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico como clorhidrato, en forma de un sólido incoloro.

35

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ TMS_{int}): $\delta = 1,92\text{--}2,06$ ppm (m, 4H, CH_2); $3,10\text{--}3,18$ ppm (m, 6H, CH_2); $4,31\text{--}4,40$ ppm (m, 2H, CH_2); $7,15\text{--}7,33$ ppm (m, 5H, arilo-H); $8,99\text{--}9,13$ ppm (m, 3H, NH).

5

Clorhidrato de (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido *R,R*-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

En forma análoga a las instrucciones anteriores, se partió de 700 mg (2,5 mmol) de éster *ter*-butílico del ácido *R,R*-3-(2-benciloxi-ciclopentil-carbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico para obtener 490 mg (50%) de (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido *R,R*-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico como clorhidrato, en forma de un sólido incoloro.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ TMS_{int}): $\delta = 1,50\text{--}1,75$ ppm (m, 4H, CH_2); $1,92\text{--}2,11$ ppm (m, 6H, CH_2); $3,06\text{--}3,20$ ppm (m, 6H, CH_2); $3,82\text{--}3,95$ ppm (m, 1H, CH); $4,10\text{--}4,20$ ppm (m, 1H, CH); $4,42\text{--}4,60$ ppm (m, 2H, O- CH_2); $7,20\text{--}7,34$ ppm (m, 5H, arilo-H); $8,47\text{--}8,54$ ppm (m, 1H, NH); $9,05\text{--}9,15$ ppm (m, 2H, NH).

Instrucciones generales para la reacción de la piperidina con halogenuros de ácidos carboxílicos o halogenuros de ácidos sulfónicos

A una solución del halogenuro de ácido correspondiente (1,5 equivalente), trietilamina (2 equivalentes) y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP; cantidades catalíticas) en diclorometano, se agregó la piperidina correspondiente (1 equivalente) a 0 °C. Se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Después de una hidrólisis con solución acuosa de NH_4Cl al 10%, se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se separó el solvente al vacío. Por cromatografía en Kieselgel (mezclas de acetato de etilo y hexano con proporciones variables) se obtuvieron los compuestos deseados.

Bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico (ejemplo 219)

En forma análoga a las instrucciones generales arriba citadas, se hicieron reaccionar 120 mg (0,42 mmol) de bencilamida del ácido 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico (base, liberada con NaOH acuosa) con 116 mg

(0,63 mmol) de cloruro de bencil-oxi-acetil y se obtuvieron 60 mg de bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico. Se obtuvo un aceite incoloro, que cristalizó lentamente al reposar durante largo tiempo a temperatura ambiente.

5

Espectro ¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{int}): δ = 1,55-1,69 ppm (m, 2H, CH₂); 1,75-1,85 ppm (m, 2H, CH₂); 2,92 ppm (s, 2H, CH₂); 3,20-3,32 ppm (m, 1H, CH₂); 3,35-3,48 ppm (m, 1H, CH₂); 6,97-7,05 ppm (m, 1H, NH); 7,15-7,35 ppm (m, 10, arilo-H).

10 **(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido R,R-8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico (ejemplo 220)**

Como se describió arriba, se hicieron reaccionar 490 mg (1,24 mmol) de (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido R,R-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico (base, liberada con NaOH acuosa) con 410 mg (1,96 mmol) de cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo para obtener 480 mg (72%) de (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico. Se obtuvo una sustancia cristalina incolora.

15

20 Espectro ¹H-NMR (d₆-DMSO-TMS_{int}): δ = 1,40-1,55 ppm (m, 1H, CH₂); 1,60-2,05 ppm (m, 8H, CH₂); 2,10-2,30 ppm (m, 1H, CH₂); 2,93-3,05 ppm (m, 2H, CH₂); 2,00 ppm (m, 2H, CH₂); 3,41-3,55 ppm (m, 2H, CH₂); 3,75-3,88 ppm (m, 1H, CH); 4,20-4,32 ppm (m, 1H, CH); 4,42-4,60 ppm (m, 2H, O-CH₂); 6,42-6,48 (d, 1H, arilo-H); 7,00 ppm (d, J = 3 Hz, 1H, arilo-H); 7,22-7,40 ppm (m, 5H, arilo-H).

25

De acuerdo con estos procedimientos se prepararon los compuestos que muestra la tabla I; es posible, en forma alternativa, la preparación con síntesis en paralelo, en forma semiautomatizada.

30 **Tabla 1**

Ejemplo	Compuesto
1	éster metílico del ácido 3-(1H-indol-3-ilo)-2-[[8-(4-trifluorometoxi-benzolsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-amino]-propanoico
2	éster dietílico del ácido {4-[(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico

3	(4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-tiofeno-2-sulfonilo]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]-metanona
4	[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]-[4-fenil-piperazin-1-ilo)-metanona
5	ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
6	(4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-metanona
7	fenetilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
8	(1-fenil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
9	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
10	N'-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-hidrazida del ácido 4-dietilamino-benzoacético
11	(2-pirrolidin-1-ilo-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluorobencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
12	fenetil-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
13	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-bencensulfonil-1-oxa-2,8-espiro[4.5]dec-2-eno-2-carboxílico
14	[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]metanona
15	[3-(2-metil-piperidin-1-ilo)-propil]-amida del ácido 8-(2,5-diclorobencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
16	[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxibencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
17	(2-acetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metilbencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
18	bencil-fenetil-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
19	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(2-metil-5-nitrobencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
20	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-feniletanosulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
21	(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(tiofen-

	2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
22	(4-fenoxi-fenil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
23	(1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
24	3-fluoro-bencilamida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
25	2-fenil-1-{4-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo}-etanona
26	[1-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
27	[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo)-metanona
28	bencil-(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
29	[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]4-tieno[2,3d]pirimidin-4-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
30	(benzo[1,3]dioxol-5-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
31	(3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-ilo)-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
32	[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
33	[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
34	ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
35	(4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
36	(piridin-3-ilometil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-toluen-4-sulfonilamino)-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
37	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
38	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

39	3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
40	benzhidril-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
41	(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
42	éster etílico del ácido [(6-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-acético
43	(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(3-dimetilamino-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
44	[1-(naftalen-2-ilo-carbamoylo)-etil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
45	(1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
46	[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilo]-(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
47	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
48	bencilamida del ácido 8-acetil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
49	2,5-difluoro-bencilamida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
50	(1-naftalen-2-ilometil-pirrolidin-3-ilo)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
51	2-etoxi-bencilamida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
52	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-etil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
53	éster 1-alílico éster 4-ter-butílico del ácido 2-[[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-succínico
54	naftalen-2-ilo-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
55	éster etílico del ácido 4-[[8-(2-fenil-ciclopropano-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico

56	éster etílico del ácido 4-[[8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico
57	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
58	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
59	(5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
60	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
61	[2-(1-metil-pirrolidin-2-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
62	éster etílico del ácido 4-[[8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidina
63	3,5-dicloro-bencilamida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
64	[1-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
65	dimetilamida del ácido 3-(4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
66	éster etílico del ácido 3-[[8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
67	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
68	3,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
69	(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,6-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona
70	dimetilamida del ácido 3-(4-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-ilo)-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
71	[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
72	3-fluoro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-dimetilsulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
73	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

74	éster etílico del ácido 4-[(8-butiril-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico
75	(2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
76	[8-(4-fluoro-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(5-metil-piperazin-2-carbonil)-piperazin-1-ilo]-metanona
77	2,4-difluoro-bencilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoi-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
78	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
79	(2-2-difenil-etil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
80	dimetilamida del ácido 3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
81	éster etílico del ácido 3-[[8-(3,5-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
82	[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(3-trifluorometil-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
83	[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4-dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
84	fenilamida del ácido 8-butiril-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
85	ciclooctil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
86	bencilamida del ácido 8-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
87	isobutil-amida del ácido 8-(4-bromo-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
88	[3-(,etil-fenil-amino)-propil]amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
89	éster etílico del ácido 4-[[8-(2-metil-5-nitro-bencen-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico
90	[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
91	metil-piperidin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-

	bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
92	2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo}-etanona
93	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
94	éster etílico del ácido 3-[[8-(2-metil-5-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
95	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
96	bencil-fenetil-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
97	bencil-fenetil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
98	(2-ciano-etil)-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
99	(2-ciano-etil)-(tetrahydro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
100	metil-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
101	bencilamida del ácido 8-(piridin-4-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
102	etil-(2-metil-alil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
103	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
104	isobutil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
105	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-fenil-acrilol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
106	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-benzol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
107	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
108	(5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
109	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-fluoro-4-trifluorometil-

	benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
110	(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
111	(tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,4-difluorobenzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
112	éster etílico del ácido {[8-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
113	éster metílico del ácido 4-oxo-4-[3-[(tiofen-2-ilometil)-carbamoil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo-butírico
115	bencilamida del ácido 8-(2-etil-sulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
116	éster etílico del ácido 3-[[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
117	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
118	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
119	[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-ilo)-piperazin-1-ilo]-metanona
120	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
121	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
122	éster etílico del ácido 4-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]piperidin-1-carboxílico
123	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
124	[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
125	isobutil-amida del ácido 8-(2-metilsulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
126	ciclopentil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
127	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-

	2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
128	(naftalen-1-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
129	[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-carboxílico
130	(piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-3-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
131	bencilamida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
132	3-cloro-bencilamida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
133	(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo)-metanona
134	(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo(4-piridin-2-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
135	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
136	bencilamida del ácido 8-[tiofen-2-sulfonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
137	isobutilamida del ácido 8-(4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
138	éster metílico del ácido 2-(3-isobutil-carbamol-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfonil)-bencen-acético
139	éster ter-butílico del ácido 2-[(8-dimetil-sulfamol-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propanoico
140	[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
141	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
142	(3-imidazol-1-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
143	éster bencilico del ácido 4-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico
144	dimetilamida del ácido 3-(4-cicloheptil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
145	éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-

	2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-pentanoico
146	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-2-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
147	éster ter-butílico del ácido 2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
148	éster etílico del ácido 3-[[8-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
149	bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
150	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
151	[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilo]-metanona
152	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
153	ciclopentil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
154	(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
155	éster etílico del ácido 1-[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
156	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
157	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
158	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-hexanoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
159	ciclopropil-,etil-amida del ácido 8-(2,3-difluoro-4-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
160	(2,5-dimetoxi-bencil)-furan-2-ilometil-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-acético
161	(2-etilsulfanil-etil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
162	3-metoxi-bencilamida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
163	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-

	2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
164	[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
165	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
166	bencilamida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
167	(2-ciano-etil)-(2-piridin-2-ilo-etil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
168	[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
169	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
170	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,6-difluoro-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
171	bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
172	fenilamida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
173	ciclopentil-amida del ácido 8-(5-bromo-2-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
174	éster 2-(3-bencil-carbamoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo)-1,1-dimetil-2-oxo-acético
175	(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
176	[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
177	bencilamida del ácido 8-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
178	isobutil-amida del ácido 8-(naftalen-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
179	éster etílico del ácido 1-[8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
180	bencilamida del ácido 8-(3-difluoro-metil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-

	2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
181	fenilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
182	(2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
183	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
184	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
185	(2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
186	[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona
187	(piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
188	éster bencílico del ácido 2-(3-ciclopentil-carbamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonil)-benzoico
189	dimetilamida del ácido 3-[4-(4-ter-butil-bencil)-piperazin-1-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
190	éster etílico del ácido {[8-(2-etoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
191	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
192	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(naftalen-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
183	(3-metil-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
194	(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
195	éster etílico del ácido 1-[8-(4-ter-butil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
196	[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
197	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

198	[1-(naftalen-2-ilo-carbamoylo)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
199	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
200	éster metílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
201	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
202	(2-fenoxi-etil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
203	bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
204	ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(naftalen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
205	bencilamida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
206	(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(fenil-butilil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
207	2-fluoro-bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
208	(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
209	(4-bencil-piperazin-1-ilo)-[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
210	bencilamida del ácido 8-(3-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
211	(4-bencil-piperidin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
212	bencilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
213	[1-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
214	éster ter-butilico del ácido 4-metil-2-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-pentanoico
215	[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo]-(8-fenil-metano-

	sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
216	[2-(etil-m-tolil-amino)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamofil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
217	bencilamida del ácido 8-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
218	(4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
219	bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
220	(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido <i>R,R</i> -8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico;

Pruebas farmacológicas

Los derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la invención se sometieron a las siguientes pruebas farmacológicas__

Determinaciones de fijación en los lugares de enlazamiento 2 (enlazamiento BTX) en el canal de sodio

El lugar de enlazamiento 2 del canal de sodio es el llamado lugar de enlazamiento de batracotoxina (BTX). Se usó como ligante α -benzoato de [³H]-batracotoxina A20 (10 nM en principio). Estas partículas del canal iónico (sinaptosomas) se obtuvieron de la corteza cerebral de ratas según el método de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Se define como enlazamiento inespecífico la radiactividad que se mide en presencia de veratridina. La incubación fue a 37 °C durante 120 min. Las condiciones de la prueba fueron de acuerdo con la publicación de Pauwels, Leysen y Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen y P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298).

Se ensayaron con esta prueba los compuestos de acuerdo con la invención. Los resultados de la prueba se presentan en la tabla 2:

Tabla 2

Ejemplo	Enlazamiento BTX, 10 μ M, % inhibición
1	68
2	55

3	78
5	64
6	49
8	63
11	69
14	79
15	88
16	60
18	53

Ejemplo	Enlazamiento BTX, 10 μ M, % Inhibición
19	66
20	69
21	63
23	60
24	41
26	84
27	74
28	52
30	56
31	80
32	66
33	67
35	60
37	70
38	65
49	47
45	49
47	71
48	43
50	87
52	63
53	47
55	47
57	45
61	79

62	49
63	38
64	91
65	67
67	80
69	50
71	54
73	75
74	47
79	83
80	44
83	72
84	58
85	62
87	42
88	45
89	81
91	72
92	65
93	52
96	72
97	79
98	56
99	50
102	43
103	53
106	62
108	43
115	48
119	72
121	42
124	54
126	66
127	70
133	47
135	85

138	44
140	60
141	61
144	53
145	67
149	40
150	86
152	56
153	41
155	48
156	70
160	75
163	40
164	52
166	58
168	69
169	48
170	59
171	44
172	60
173	52
176	76
177	45
179	55
180	57
181	50
182	47
183	68
184	73
186	56
188	77
189	69
191	75
192	87
193	86
194	68

195	85
196	51
197	70
199	67
201	61
205	53
207	56
208	74
209	61
210	62
211	48
212	68
214	61
216	64
217	51
218	79

Determinaciones de inhibición de reabsorción de noradrenalina (inhibición de absorción de NA)

5 Para poder efectuar estos estudios in vitro, los se prepararon sinaptosomas frescos areales de cerebro de rata. Se lleva a cabo cada vez el empleo de una llamada fracción "P₂", que se prepara según las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962), J. Anat., 76, 79-88). Para la absorción de NA se aíslan esas partículas vesiculares del hipotálamo del cerebro de ratas macho.

10

Se tuvieron los siguientes datos de referencia para el transportador de NA:

absorción de NA: $K_m = 0,52 \pm 0,11 \mu M$

15 (Cada uno N = 4, esto es, promedio $\pm$ desviación estándar de 4 series independientes de determinaciones, que se efectuaron en determinaciones triples en paralelo).

20 Se puede encontrar una descripción detallada del método en las publicaciones (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y M. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

Se investigaron con esta prueba los compuestos de acuerdo con la invención; los resultados se presentan en la tabla 3:

5 **Tabla 3**

Ejemplo	Absorción de NA, 10 μM, % inhibición
3	59
4	45
5	53
7	50
8	48
9	77
11	41
12	54
13	43
14	70
15	41
16	64
20	70
21	61
22	42
23	49
27	80
30	48
31	66
32	43
33	42
37	52
38	44
42	47
44	48
45	59
47	92
50	50
55	50

64	61
65	63
67	59
69	58
73	93
75	65
78	42
79	58
80	60
84	67
89	68
96	49
97	83
98	82
101	43
102	48
103	47
104	49
105	53
106	47
107	42
108	42
109	40
110	45
111	40
112	45
113	50
114	42
115	55
116	60
117	46
118	48
119	43
120	40
121	55
122	41

123	42
124	49
125	40
126	67
127	51
128	45
129	43
130	61
131	57
132	46
133	48
134	51
135	56
136	63
137	49
138	49
139	51
140	83
141	61
142	49
143	47
144	56
145	48
146	61
149	50
150	48
153	45
155	41
156	60
163	62
164	80
165	55
166	53
167	63
168	79
169	64

170	43
171	73
172	41
173	60
176	52
177	47
178	51
179	49
180	61
181	51
182	73
183	67
184	62
185	45
186	63
187	44
188	49
189	45
191	74
192	41
193	47
194	65
195	41
196	40
197	41
198	52
199	78
200	43
201	58
203	68
204	48
205	46
207	50
208	52
209	51
210	42

211	49
212	65
213	46
214	45
215	42
216	40
217	40
218	44

Determinaciones de la inhibición de reabsorción de serotonina (inhibición de absorción de 5HT)

5 Para poder hacer estos estudios in vitro, se aislaron sinaptosomas frescos areales de cerebro de rata. Se efectúa siempre una llamada utilización de fracción "P₂", que se preparó de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la absorción 5HT, estas partículas vesiculares se aislaron de hipotálamos de cerebros de ratas macho.

10

Se puede encontrar una descripción detallada del método en las publicaciones (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilfert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

15

Se probaron los compuestos de acuerdo con la invención en este ensayo; los resultados de las mediciones se presentan en la tabla 4:

Tabla 4

Ejemplo	Absorción de 5HT, 10 µM, % de inhibición
1	47
2	55
3	51
4	64
5	59
6	54
9	75
10	40
14	78

15	55
16	60
17	46
19	80
24	40
25	61
26	55
27	49
28	43
29	42
31	69
33	57
35	44
37	70
39	65
40	45
41	70
43	41
44	80
46	40
48	41
49	50
50	57
51	49
52	60
53	53
54	43
55	65
56	52
57	41
58	55
59	45
60	65
61	72
62	73
63	65

64	61
65	81
66	40
67	58
68	52
69	63
70	54
71	43
72	42
73	46
74	43
76	42
77	41
81	46
82	42
83	52
84	88
85	41
86	46
87	40
88	46
90	48
91	45
92	51
93	42
94	57
95	54
99	44
100	43
101	46
104	41
109	56
130	64
144	41
147	67
148	47

150	70
152	41
154	48
156	41
157	52
158	42
159	40
160	50
161	44
162	40
164	54
165	41

Ensayo α_{2A}

- En este caso se mide la fijación por desplazamiento de un ligando marcado. La prueba se hizo de acuerdo con el método de J.P. Devlin, "High throughput screening – the discovery of bioactive substances," Págs. 275-453, Marcel Dekker, New York, 1997. Se obtuvieron membranas que contienen alfa receptores del subtipo (humano).
- Se probaron con este ensayo los compuestos de acuerdo con la invención; los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	alfa 2A humano, 1 μM, % de inhibición
21	31
27	37
151	33

- Enlazamiento en receptor (sitios de enlace de glicina del canal receptor NMDA)**

- Se efectuaron pruebas para determinar la afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención hacia los receptores de glicina del canal receptor NMDA en membranas cerebrales homogenizadas (homogenizado de corteza e hipocampo areal del cerebro de ratas macho, cepa Wistar) [B.M. Baron, B.W.Spiegel, B.L.

Harrison, R.S. Gross, C. Hawes y P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, Pág. 62, 1996].

Para ello se prepararon libremente corteza e hipocampo de cerebros de rata
5 frescos y se homogenizaron en solución reguladora de TRIS acetato, 5 mmol/L,
0,32 mol/L de sacarosa, pH 7,4 (10 mL/g de peso fresco) en un homogenizador
Potter (de Braun/Meisungen, 10 emboladas a 500 RPM) bajo enfriamiento con
hielo, y finalmente se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4 °C. Se tomó el
primer sobrenadante, y el sedimento se volvió a homogenizar con 5 mmol/L de
10 regulador de acetato TRIS, 0,32 mol/L de sacarosa pH 7,4 (5 mL/g de peso fresco
original) con el homogenizador Potter (10 emboladas a 500 RPM) bajo
enfriamiento con hielo, y se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4 °C. El
sobrenadante que resultó se combinó con el sobrenadante de la primera
centrifugación, y se centrifugó durante 20 minutos a 17.000 g, a 4 °C. El
15 sobrenadante de esta centrifugación se desechó y el sedimento de membrana se
tomó con regulador TRIS de acetato a pH 8,0 (20 mL/g de peso seco original) y se
homogenizó con 10 emboladas a 500 RPM.

Finalmente se incubó el homogenizado de membrana durante 1 hora a 4 °C y se
20 centrifugó durante 30 minutos a 50.000 g y 4 °C. El sobrenadante se desechó y los
tubos de centrífuga, con el sedimento de membrana, se cerraron con parafina y se
congelaron durante 24 horas a -20 °C. Al día siguiente se descongeló la
membrana sedimentada y se tomó con una solución helada de 5 mmol/L de
regulador de acetato TRIS, 0.1% saponina (peso/vol) a pH 7,0 (10 mL/g original de
25 peso fresco) y se homogenizó a 500 RPM a 10 emboladas, y a continuación se
centrifugó 20 minutos a 50.000 g a 4 °C. El sobrenadante que resultó se desechó
y el sedimento se tomó en un pequeño volumen, con 5 mmol/L de regulador de
acetato pH 7,0 (unos 2 mL/g de peso fresco original), y de nuevo se homogenizó
con 10 emboladas a 500 RPM. Después de determinar el contenido de proteína, el
30 homogenizado de membrana se ajustó a una concentración de proteína de 10
mg/mL con 5 mmol/L de regulador de acetato TRIS a pH 7,0, y las alícuotas se
congelaron hasta las determinaciones.

Para la determinación de fijación en receptores, se descongelaron las alícuotas, se
35 diluyeron a 1:10 con 5 mmol/L de regulador de acetato TRIS de pH 7,0, se
homogenizaron bajo enfriamiento con hielo en el homogenizador Potter (10
emboladas a 500 RPM) y se centrifugó durante 60 minutos a 55.000 g a 4 °C. El

sobrenadante se decantó y el sedimento de membrana se tomó con solución helada de 50 mmol/L de regulador de acetato de pH 7,0, se ajustó a una concentración de 1 mg de proteína/mL y de nuevo se homogenizó con 10 emboladas a 500 RPM; se conservaron en suspensión bajo agitación con un agitador magnético en baño de hielo. Este homogenizado de membrana se agregó en la prueba de fijación en receptor.

En la prueba de enlazamiento, se agregó como regulador un regulador de acetato TRIS de 50 mmol/L a pH 7,0, y también 1 nmol/L de (³H)-MDL 105.519 como ligando radiactivo (B.M. Baron et al., 1996). Se determinó la fracción de enlazamiento inespecífico en presencia de 1 mmol/L de glicina.

En determinaciones posteriores se agregaron los compuestos de acuerdo con la invención en series de concentraciones, y se midió el desplazamiento de los ligandos radiactivos de su fijación específica en los sitios de enlazamiento de glicina del canal receptor NMDA. Los conjuntos se incubaron durante más de 120 minutos a 4 °C, y se recuperaron los ligandos radiactivos en el homogenizado de membrana, por filtración en colchones de fibras de vidrio, para determinar los ligandos radiactivos enlazados. La radiactividad detenida en los filtros de colchón de fibra de vidrio se midió con centelleo en un contador β.

Se ensayaron los compuestos de acuerdo con la invención, con este método. Los resultados de las pruebas se muestran en la tabla 6:

Tabla 6:

Ejemplo	Fijación de GliB, 10 μM, % inhibición
34	37
36	38
137	36
174	41
175	91
190	89
202	59
208	39

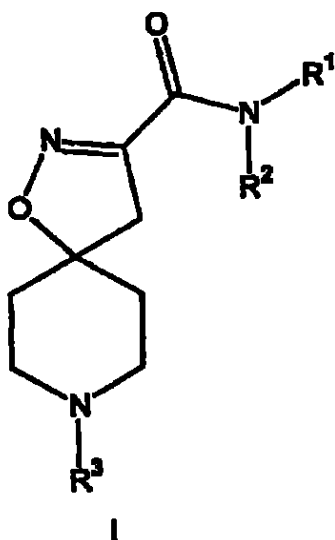
Formulación farmacéutica de uno de los medicamentos de acuerdo con la

Invención

Se disolvió 1 g de clorhidrato de la [1-(3-metoxibencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico (ejemplo 64) en 1 L de agua inyectable, a temperatura ambiente, y se ajustó a condiciones isotónicas agregando cloruro de sodio.

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I)



en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos;

en donde

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₁₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, (alquilo C₁₋₁₂)-cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, (alquilo C₁₋₁₂)-arilo, heterociclilo, (alquilo C₁₋₁₂)-heterociclilo o NH-C(=O)-arilo, en donde al menos uno de los grupos R¹ y R² no representa H,

o bien

los dos juntos representan -(CR⁴R⁵)_m-(CR⁶R⁷)_n-Y-(CR⁸R⁹)_p-(CR¹⁰R¹¹)_q con cada uno de m, n, p y q = 0, 1, 2, 3, 4 o 5, con la condición de que cuando m+n ≥ 1 y p+q ≥ 1, o bien representan -CH₂-CH₂-C(arilo)=CHCH₂;

R³ representa H, SO₂R¹² o COR¹³;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o $C(=O)R^{14}$;

5

Y representa $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} u O;

R^{12} y R^{13} son independientes entre sí y representan alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $NR^{18}R^{19}$;

10

R^{14} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o OR^{20} ;

15

R^{15} y R^{18} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $C(=O)R^{21}$;

20

R^{17} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-8})-heterociclilo o $C(=O)R^{22}$;

R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo;

25

R^{20} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo;

30

R^{21} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo u OR^{23} ;

R^{22} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-8})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-8})-heterociclilo u OR^{24} , y

35

R^{23} y R^{24} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , (alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-6} , arilo, (alquilo C_{1-6})-arilo, heterociclilo o (alquilo C_{1-6})-heterociclilo.

5

2. Derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (alquilo C_{1-4})-cicloalquilo C_{3-6} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-4})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, en donde al menos uno de los grupos R^1 y R^2 no representa H,

10

o bien

15

los dos juntos representan $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q$ con cada uno de $m=1$, $n=0$ o 1 , $p=1$ o 2 , y $q=1$ o 2 , o bien representan $-CH_2-CH_2-C(arilo)=CH-CH_2$;

R^3 representa SO_2R^{12} o COR^{13} ;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $C(=O)R^{14}$;

20

Y representa $CR^{15}R^{16}$ o NR^{17} ;

R^{12} representa alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})-cicloalquilo C_{3-6} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo o $NR^{18}R^{19}$;

R^{13} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo o heterociclilo;

25

R^{14} representa OR^{20} ;

R^{15} y R^{16} son independientes entre sí y representan H, arilo o (alquilo C_{1-4})-arilo;

R^{17} representa H, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo o $C(=O)R^{22}$;

30

R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-6} ;

R^{20} representa alquilo C_{1-6} ;

R^{22} representa arilo, (alquilo C_{1-4})-arilo, heterociclilo u OR^{24} ; y

R^{24} representa alquilo C_{1-6} o (alquilo C_{1-4})-arilo.

35

3. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque

R¹ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquilo C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo, (alquilo C₁₋₃)-arilo, heterociclilo, (alquilo C₁₋₃)-heterociclilo o NH-C(=O)-arilo, y

R² representa H, alquilo C₁₋₄, (alquilo C₁₋₃)-arilo o (alquilo C₁₋₃)-heterociclilo;

4. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizados porque

R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo o CH₂-C(CH₃)=CH₂, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, N-alquilo-N-amilamino, N,N-dialquilamino, amida, carboxialquilo, carboxibencilo; en especial metilo, etilo, CH₂-C(CH₃)=CH₂, CH(C(=O)OCH₂CH=CH₂)-CH₂C(=O)O-ter-butilo, 2-cianoetilo, CH₂-CH₂-NH-C(=O)CH₃, 2-(N-etil-N-(3-metilpentil)-amino)-etil, 2-(N,N-dimetilamino)-etilo, 2-(C(=O)-NH-(β-naftilo)-etilo, 1,2-(di-(C(=O)O-ter-butil)-etilo, 3-(N-metil-N-fenilamino)-propilo, 1-(C(=O)O-bencilo)-3-metil-butilo, 1-(C(=O)O-butilo)-3-metil-butilo, CH₂CO₂-etilo, CH₂CH₂CO₂-etilo, CH₂-CH₂-O-fenilo, CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₃;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, en especial fenilciclopropilo, 2-(O-bencilo)-ciclopentilo, 2-(carboxietilo)-ciclohexilo, 7,7-dimetil-2-(carboxietil)-ciclohexilo, 7,7-dimetil-2-metilbiciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, alquilo, arilo, carboxialquilo, carboxibencilo, O-alquilo, O-bencilo;

ciclopropilmetilo, 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo;

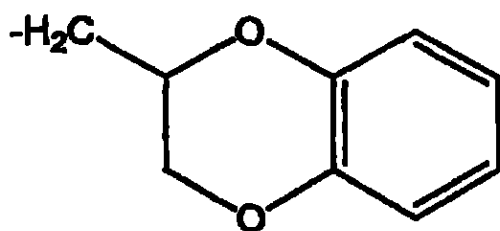
fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo no sustituido o sustituido con fenoxi, -CH₂-P(=O)(O-etilo)₂;

CH₂-arilo, CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH(CH₃)-arilo, CH(CH₃)-CH₂-arilo, CH₂-CH-(arilo)₂, CH(CO₂-alquilo)-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH-(arilo)₂, en donde arilo representa fenilo no sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo, o fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, alquilo, CF₃, alcoxi, o alquilendioxi, en especial bencilo, -CH₂-naft-1-ilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 3-metoxibencilo, 2-etoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-fluoro-5-trifluorometilbencilo, 3-fluoro-4-trifluorometilbencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, 2-

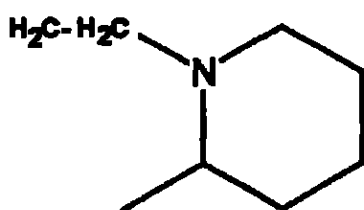
cloro-6-metil-bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dioximetilbencilo, CH(CH₃)-fenilo, CH(CH₃)-4-CH₃-fenilo, CH(CH₃)-(4-nitrofenilo), CH(CH₃)-(2,3-dioxietilen-fenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(2-fluorofenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(4-fluorofenilo), CH₂-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-(3,4-diclorofenilo), CH₂-CH₂-(3-metoxifenilo), CH₂-CH₂-(2,5-dimetoxifenilo), CH(CO₂-ter-butilo)-CH₂-fenilo, CH(CO₂-metilo)-CH₂-4-clorofenilo, CH₂-CH(fenilo)₂, CH(CH₃)-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-CH(fenilo)₂, CH₂CH₂CH₂-fenilo;

pirrolidin o piperidin no sustituido o sustituido con arilo, alquilarilo o carboxietilo, en especial pirrolidin-3-ilo, N-(4-trifluorobencil)-pirrolidin-3-ilo, N-(3-metoxibencil)-pirrolidin-3-ilo, N(CH₂-(β-naftil)-pirrolidin-3-ilo o N-(carboxietil)-piperidin-4-ilo;

(CH₂)₁₋₃-heterociclilo no sustituido, o sustituido con alquilo, F, Cl, Br, I, -CN, arilo, alquilarilo, donde el heterociclilo es furanilo, benzofuranilo, 1,4-dioxanilo, benzo-1,4-dioxanilo, tienilo, piridinilo, pirrolidinilo, 1H-indolilo, imidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, en especial CH₂-furanilo, 5-metilfuran-2-ilo, CH₂-benzofuran-2-ilo,



CH₂-tien-2-ilo, CH₂-piridin-3-ilo, CH₂-piridin-4-ilo, CH₂-CH₂-piridin-2-ilo, CH₂-CH₂-(1H-indol-3-ilo), CH₂-CH₂-pirrolidin-1-ilo, CH₂-(N-2,5-diclorobencil-pirrolidin-3-ilo), (CH₂-CH₂-(N-metil-pirrolidin-2-ilo), (CH₂)₃-imidazol-1-ilo, CH₂-(tetrahidrofuran-2-ilo) o



o CH(CO₂-metil)-CH₂-(1H-indol-3-ilo;

NH-C(=O)-(4-dimetilaminofenil), y

R² representa H;

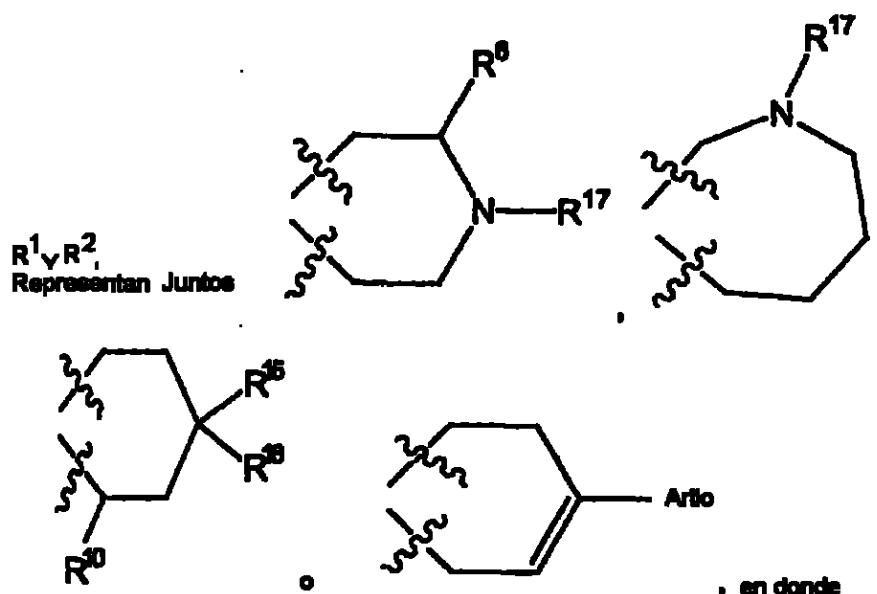
metilo, etilo o CH₂-C(CH₃) sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, en especial metilo, etilo, 2-cianoetilo, CH₂-C(CH₃)=CH₂;

bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, metoxi o etoxi, en especial bencilo, 4-fluorobencilo, 2-cloro-6-

fluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, fenetilo, o bien
CH₂-furanilo, en especial CH₂-furano-2-ilo, CH₂-benzofuranilo, en
especial CH₂-benzofuran-2-ilo, CH₂-piridinilo, en especial CH₂-piridin-
3-ilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, en especial CH₂-tetrahydrofuran-2-ilo,
CH₂-CH₂-piridinilo, en especial CH₂-CH₂-piridin-2-ilo.

5

5. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo
con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque



10

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, en especial 4-
fluorofenilo;

R⁶ representa H o alquilo C₁₋₄, en especial metilo;

15

R¹⁰ representa H, C(=O)O-metilo, C(=O)O-etilo, C(=O)O-n-propilo,
C(=O)O-isopropilo, C(=O)O-n-butilo, C(=O)O-ter-butilo;

R¹⁵ representa H o CH₂-arilo;

R¹⁶ representa H

R¹⁷ representa H;

20

cicloalquilo C₃₋₈, en especial cicloheptilo;

fenilo o naftilo, sustituido con arilo, en especial no sustituido o
sustituido con metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, ter-butilo,
CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi,
ter-butoxi;

25

(alquilo (CH₂)₁₋₃)-arilo o CH(CH₃)-arilo, donde el arilo no está
sustituido o está sustituido con alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, fenilo o
naftilo sustituido con alcoxi;

representa piridinilo, pirazinilo o tieno[2,3-d]pirimidinilo no sustituido o sustituido con alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN o alcoxi; o bien representa C(=O)R²²; y

R²² representa fenilo, O-metilo, O-etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-n-butilo, O-ter-butilo, O-bencilo, bencilo no sustituido, bencilo sustituido con F, pirazinilo no sustituido o sustituido con alquilo, todos ellos sustituidos con fenilo o con alcoxi;

6. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizados porque

R⁶ representa H o metilo;

R¹⁰ representa H o C(=O)O-etilo;

R¹⁵ representa H o bencilo;

R¹⁶ representa H, y

R¹⁷ representa H;

cicloheptilo;

fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-trifluorometilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-6-metilfenilo;

bencilo, CH₂-(4-ter-butilfenilo), CH₂-(β-naftilo), CH(CH₃)-fenilo, (CH₂)₃-fenilo;

piridin-2-ilo, (4-trifluorometil)-piridin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, o bien

C(=O)-(4-metoxifenilo), C(=O)-bencilo, C(=O)-CH₂-(3,4-difluorofenilo), C(=O)-(2-metilpirazin-5-ilo), C(=O)O-ter-butilo u O-bencilo.

7. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque

R³ representa SO₂R¹²;

R¹² represente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, en especial n-propilo; 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo, fenilo o fenilo sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, OCF₃ o CO₂-metilo, en especial 4-metilfenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-nitrofenilo, 2-CO₂-metil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3-fluoro-6-metilfenilo, 3-bromo-6-

metoxifenilo, 2-metilo-5-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo;

bencilo no sustituido o sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi u OCF_3 ;

5 furanilo o tienilo, no sustituido o sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF_3 , Cl, Br, I, -CN, NO_2 , metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi o ter-butoxi; en especial tien-2-ilo, 5-clorotien-2-ilo o $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$; y

R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, metilo o etilo.

10

8. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^3 representa COR^{13} y

15

R^{13} sea no sustituido o sustituido con O-metilo, O-etilo, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, O-bencilo, O-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido, o está sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, metilo sustituido con $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -metilo, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -etilo, etilo, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -metilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo o 3-metilbutilo, en especial metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, $\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -fenilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, CH_2O -bencilo, CH_2O -(3-clorofenilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -fenilo, $\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{metilo})\text{CH}_3$; ciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 1-adamantilo;

20

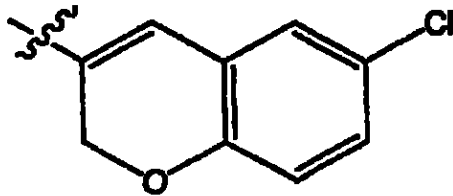
25

fenilo o naftilo no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , SCF_3 , SCHF_2 , SCH_2F , $\text{SCH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ fenilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)$; en especial 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fenilfenilo (4-bifenilo), 4-etilfenilo, 4- CF_3 -fenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-ter-butilo, 3- OCF_3 -fenilo, 4- OCF_3 -fenilo, 4- SCF_3 -fenilo, 3- SCF_2 -fenilo, 2- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4- CF_3 -3-fluorofenilo, 3- CF_3 -6-fluorofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metil-6-fluorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo; (alquilo C_{1-2})-arilo, no sustituido o sustituido, en especial bencilo,

30

35

- 5 fenetilo, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo, $\text{CH}(\text{NH}-\text{SO}_2(4\text{-metilfenilo}))\text{-CH}_2$ -fenilo, $\text{CH}=\text{CH}$ -fenilo, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -(3-trifluorofenilo) o furanilo, benzofuranilo; tienilo, piridinilo, pirazolilo, benzodihidropiranilo, isoxazolilo no sustituido o sustituido con alquilo, no sustituido o sustituido con alquilo, CF_3 , arilo, O-fenilo, cloro, S-metilo, S-etilo; en especial 1,5-dimetilfuran-3-ilo, 2-metil-5-ter-butil-furan-3-ilo, 3-clorotien-2-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-ter-butil-pirazol-5-ilo,



- 10 piridin-4-ilo, 2-metiltiipiridin-3-ilo, 2-etiltiipiridin-3-ilo, 2-fenoxipiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-isoxazol-4-ilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-isoxazol-4-ilo no sustituido o sustituido con alquilo, CF_3 , arilo, O-fenilo, cloro, S-metilo o S-etilo.

- 15 9. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan del grupo formado por

- éster metílico del ácido 3-(1H-indol-3-ilo)-2-[[8-(4-trifluorometoxi-benzolsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-amino]-propanoico
- éster dietílico del ácido {4-[(8-fenil-metano-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-bencil}-fosfónico
- (4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-tiofeno-2-sulfonilo]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo}-metanona
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]-(4-fenil-piperazin-1-ilo)-metanona
- ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-(8-fenil-metano-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-metanona
- fenetilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-fenil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-

espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- N'-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-hidrazida del ácido 4-dietilamino-benzoacético
- (2-pirrolidin-1-ilo-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenetil-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-bencensulfonil-1-oxa-2,8-espiro[4.5]dec-2-eno-2-carboxílico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]metanona
- [3-(2-metil-piperidin-1-ilo)-propil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- [2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-acetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(2-metil-5-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-feniletanosulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-fenoxi-fenil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-fluoro-bencilamida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-fenil-1-{4-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo}-etanona
- [1-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- [8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo)-metanona
- bencil-(2-ciano-etil)-amida del ácido 8-toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]4-tienol[2,3d]pirimidin-4-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
- (benzo[1,3]dioxol-5-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-ilo)-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilo]-[8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- (piridin-3-ilometil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-toluen-4-sulfonilamino]-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- benzhidril-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)-propionil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido [(6-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-acético
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(3-dimetilamino-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(naftalen-2-ilo-carbamolilo)-etil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-p-tolil-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-

espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- [4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilo]-(8-fenil-metano-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-acetil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2,5-difluoro-bencilamida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-naftalen-2-ilometil-pirrolidin-3-ilo)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-etoxi-bencilamida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-etil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster 1-alfílico éster 4-ter-butílico del ácido 2-[[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-succínico
- naftalen-2-ilo-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(2-fenil-ciclopropano-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamofil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(1-metil-pirrolidin-2-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]piperidina
- 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-

espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- [1-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-ilo]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- dimetilamida del ácido 3-(4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- éster etílico del ácido 3-[[8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,6-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- dimetilamida del ácido 3-(4-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-ilo)-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-dimetilsulfamofil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[(8-butilil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico
- (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(4-fluoro-benzoilsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(5-metil-piperazin-2-carbonil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- 2,4-difluoro-bencilamida del ácido 8-dimetil-sulfamofil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-2-difenil-etil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- dimetilamida del ácido 3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- éster etílico del ácido 3-[[8-(3,5-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-

- espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-propanoico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(3-trifluorometil-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
 - [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4-dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - fenilamida del ácido 8-butil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - ciclooctil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - bencilamida del ácido 8-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - isobutil-amida del ácido 8-(4-bromo-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - [3-(,etil-fenil-amino)-propil]amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido 4-[[8-(2-metil-5-nitro-bencen-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico
 - [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo]-metanona
 - metil-piperidin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - 2-(3,4-difluoro-fenil)-1-[4-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-ilo]-etanona
 - ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - éster etílico del ácido 3-[[8-(2-metil-5-nitro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
 - (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - bencil-fenetil-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - bencil-fenetil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (2-ciano-etil)-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
 - (2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- metil-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(piridin-4-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- etil-(2-metil-alil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-fenil-acrilol)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido {[8-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
- éster metílico del ácido 4-oxo-4-[3-[(tiofen-2-ilometil)-carbamoil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo-butílico
- bencilamida del ácido 8-(2-etil-sulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 3-[[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-

- ilo)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-ilo)-piperazin-1-ilo]-metanona
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]piperidin-1-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(2-metilsulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (naftalen-1-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-carboxílico
- (piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-3-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-cloro-bencilamida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-(4-otolil-piperazin-1-ilo)-metanona
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo(4-piridin-2-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutilamida del ácido 8-(4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- éster metílico del ácido 2-(3-isobutil-carbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-sulfonil)-bencen-acético
- éster ter-butílico del ácido 2-[(8-dimetil-sulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propanoico
- [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-imidazol-1-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster bencílico del ácido 4-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico
- dimetilamida del ácido 3-(4-cicloheptil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-sulfónico
- éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[(8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-pentanoico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster ter-butílico del ácido 2-[(8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- éster etílico del ácido 3-[(8-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-propanoico
- bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilo]-metanona
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 1-[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-

diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- **ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **ciclopropil-metil-amida del ácido 8-hexanoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **ciclopropil-etil-amida del ácido 8-(2,3-difluoro-4-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2,5-dimetoxi-bencil)-furan-2-ilometil-amida del ácido 8-(4-fluorobencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-acético**
- **(2-etilsulfanil-etil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **3-metoxi-bencilamida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **bencilamida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-ciano-etil)-(2-piridin-2-ilo-etil)-amida del ácido 8-(4-fluorobencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **(tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,6-difluoro-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **fenilamida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **ciclopentil-amida del ácido 8-(5-bromo-2-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico**
- **éster 2-(3-bencil-carbamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo)-1,1-dimetil-2-oxo-acético**

- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- bencilamida del ácido 8-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(naftalen-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 1-[8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(3-difluoro-metil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-metanona
- (piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster bencílico del ácido 2-(3-ciclopentil-carbamoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonil)-benzoico
- dimetilamida del ácido 3-[4-(4-ter-butil-bencil)-piperazin-1-carbonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- éster etílico del ácido {[8-(2-etoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(naftalen-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-metil-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-

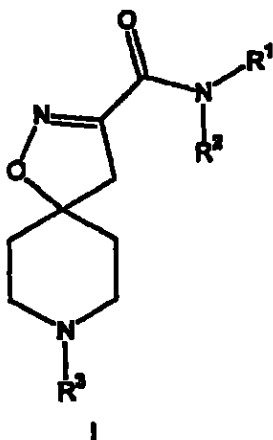
díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- (2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 1-[8-(4-ter-butil-benzoil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
- [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(naftalen-2-ilo-carbamolilo)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster metílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(naftalen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-amida del ácido 8-(fenil-butilil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 2-fluoro-bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-benzoil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-bencil-piperazin-1-ilo)-[8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona
- bencilamida del ácido 8-(3-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-bencil-piperidin-1-ilo)-[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-díaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-metanona

- bencilamida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [1-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-pentanoico
- [4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo]-(8-fenil-metano-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
- [2-(etil-m-tolil-amino)-etil]-amida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-(8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-metanona
- bencilamida del ácido 8-(2-benciloxi-acetil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido *R,R*-8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico;

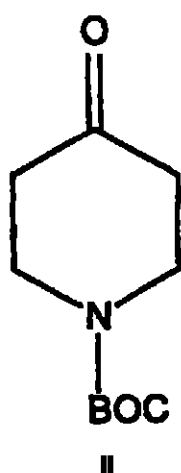
así como sus clorhidratos.

10. Procedimiento de preparación de un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I)

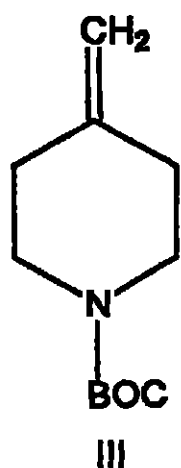


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron arriba, caracterizado porque

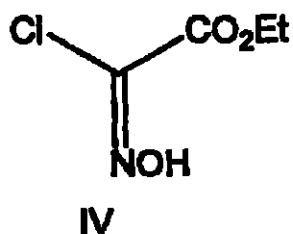
(a) el compuesto con la fórmula (II)



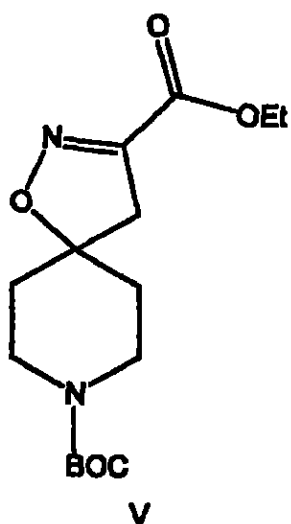
se transforma en el compuesto (III), mediante un agente metilador, de preferencia Pb_3PCH_3Br en presencia de ter-butilato de potasio en THF



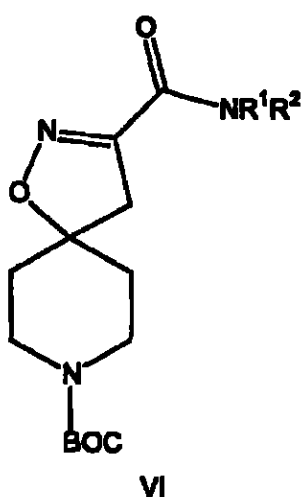
5 (b) El compuesto (III) se transforma con acetato de etil-cloroimida (IV)



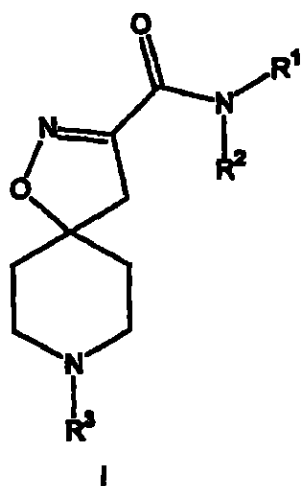
10 en presencia de una base, de preferencia carbonato de sodio e hidrógeno, o hidróxido de litio, de preferencia en un solvente orgánico, en especial metanol, diclorometano o THF, formando el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (V)



- 5 (c) El compuesto (V) se convierte en el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (VI), ya sea en forma directa o con previa saponificación de la función éster etílico de ácido carboxílico del compuesto (V) y según el caso activando la función ácido carboxílico así obtenida, con una amina de la fórmula HNR^1R^2 , donde R^1 y R^2 se definen como arriba,



- 10 (d) el compuesto con la fórmula (I), con $\text{R}^3 = \text{H}$, se obtiene apartando el grupo protector BOC del compuesto (VI), y



(e) según el caso, el compuesto (I) con $R^3 = H$ se transforma en un compuesto (I) con SO_2R^{12} , con un cloruro de ácido de la fórmula $R^{12}SO_2Cl$, estando R^{12} definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o con cloruro de ácido carboxílico con la fórmula $R^{13}COCl$, en un compuesto (I) con $R^{13} = COR^{13}$, donde R^{13} está definido como en alguna de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno como en la fórmula general (I), en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

12. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial de dolor neuropático y/o dolor crónico, y/o para tratamiento o prevención de la migraña.

13. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o

1099

5 sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de incontinencia urinaria y/o prurito y/o tinnitus aurium y/o diarrea.

10 14. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para anestesia, en especial anestesia local, y/o para el tratamiento y/o profilaxis de arritmias y/o emesis y/o enfermedades cardiovasculares y/o drogadicción y/o farmacodependencia y/o desvanecimientos y/o vértigo y/o como nootrópico (neurotrópico) y/o relajante muscular

15 20

25 15. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de reacciones inflamatorias y/o alérgicas, y/o gastritis y/o úlcera y/o depresiones y/o estados de choque y/o narcolepsia y/o epilepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético.

30 35

16. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la

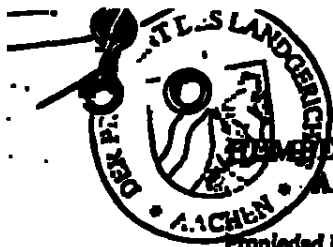
reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de pérdida de movimiento y/o bulimia y/o anorexia t/o catalepsia y/o para ansiólisis y/o para aumento de vigilia y/o libido.

17. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, y muy en especial se prefiere en forma de sus clorhidratos, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de perturbaciones bipolares y/o bochornos posmenopáusicos y/o esclerosis amiotrófica lateral (ALS) y/o distrofia simpática refleja (RSD) y/o cojera espástica y/o síndrome de pierna inquieta y/o nistagmo adquirido y/o esclerosis múltiple y/o enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Huntington.

TRAMITE

Firma Responsable:

Fecha: 22-12-2003



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078

Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposes y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otro pago determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, diseños, marcas de fábrica de comercio y certidos, marcas
y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, designs, commercial marks, Licenses health
registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks; to the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that may be presented, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitution.

Given and signed this 25th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Maques

(Managing Director)

Dr. Hallfeldt

(Head of Patent Dept.)

ARTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mí,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 28 de Agosto de 2002
compareció(aron) personalmente

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representación de la
sociedad/compañía denominada

Gruntel GmbH

Certifico:

a) Que

Gruntel GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglerstrabe 6, D-52078

Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

Que Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 28th day of August, 2002, before me, a Notary
Public of Aachen, Germany, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August, 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify:

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

b) That the domicile of said corporation/company
is

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the objects set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s)

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day

(Convention de La Haye du 8 octobre 1961)

Diese öffentliche Urkunde

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des oben Notars

8. unter Nr. 91a E - 8.860 - 8.861

10. Unterschriften

[illegible]

1364

070

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

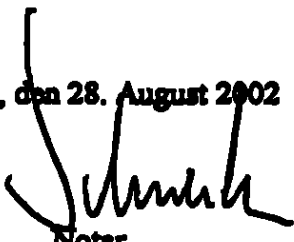
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

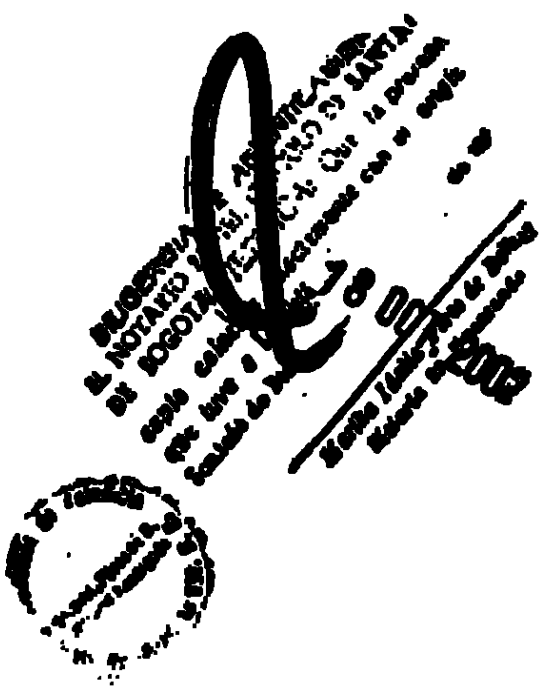
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelt für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



104
106Images (Repub.)(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(11) WO 03/000699

(13) A1

(21) PCT/EP02/06880

(22) 21 June 2002 (21.06.2002)

(25) German

(26) German

(30) 101 30 020.4

25 June 2001
(25.06.2001)

DE

(43) 03 January 2003 (03.01.2003)

(51) C07D 498/10, A61K 31/438, A61P 29/02

(54) SUBSTITUTED 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-ENE DERIVATIVES AS
MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF PAIN

(71) GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

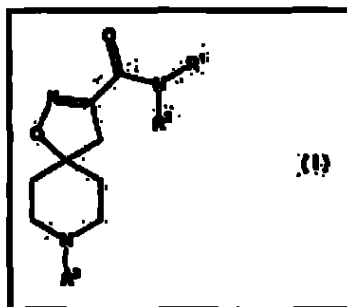
(72) BUSCHMANN, Helmut, Heinrich [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de

(75) Llobregat (ES). ENGLBERGER, Werner, Günter [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223
Stolberg (DE). GERMANN, Tiena [DE/DE]; Lindenstrasse 115, 52080 Aachen (DE).
HAURAND, Michael [DE/DE]; Fuchspfad 18, 52078 Aachen (DE). HENNIES,
Hagen-Heinrich [DE/DE]; Elcherscheid 56, 52152 Simmerath (DE). MAUL,
Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). SUNDERMANN,
Bernd [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). HOLENZ, Jörg
[DE/DE]; Frankenberger Str. 8, 52066 Aachen (DE).(81) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)For information on time limits for entry into the national phase please click here

Published

— with international search report

(48) 20 November 2003 (20.11.2003)

(15) see PCT Gazette No. 472003 of 20 November 2003, Section II: replace "(71)
Applicant (for US only)" by "(72, 75) Applicant and Inventor (for US only)"(57) The invention relates to substituted 1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-ene derivatives of general
formula (I), method for production thereof, use
thereof for production of medicaments and
medicaments comprising said compounds.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado
GRÜNENTHAL GMBH

Oficio N° 01316

ASUNTO:	Radicación N°	03-111723
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/06880
	Fecha Inicio fase nacional	25/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 FEB. 2004