

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10 JUL 2008

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-74877

54. TITULO "MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 498/10

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

31 JUL 2008

(FORMA P 10)

CS.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074877- -00000-0000
Fec: 2006-07-31 17:16:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Cve 379 FASCNACIONALII
Act 411 PRESENTACION
Folios 207

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-09-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza

Lugar de Constitución. Suiza.

Teléfono. 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C ☐ NIT ☐
C.E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono 3264270 Fax. 6069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

C.C ☒ NIT ☐
C.E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre. GABRIEL Stephen Deems y ROTSTEIN David Mark

Dirección 12 El Cerrito Avenue, San Mateo, CA 94402 y 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087.

Nacionalidad o Domicilio. Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/000976

Fecha: 01/02/05

Publicación Internacional No WO 2005/075484 A2

Fecha: 18/08/05

⑥

Título (54)

"MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Ongen

US

(32) Fecha

10/02/04

(31) Número de Solicitud

60/543,408

⑨

Comprobante de Pago No.

06 - 53 122

Fecha: 13/07/06

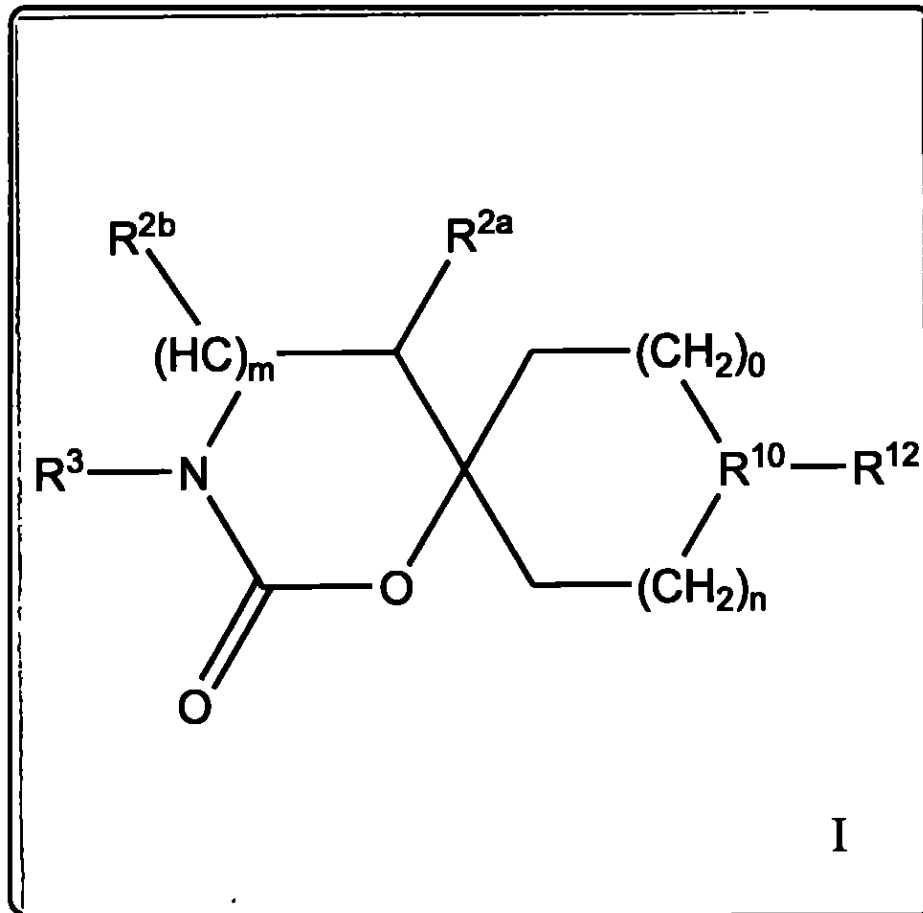
10

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
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión de los inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y documento de cesión de ROCHE PALO ALTO LLC a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente;

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074877- -00000-0000
Fec: 2006-07-31 17 16.15 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Evo. 379 FASCNACIONALII
Act 411 PRESENTACION - Folios. 287

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53,122
FECHA : JULIO 13 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45285111	13/07/2006	11,929,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

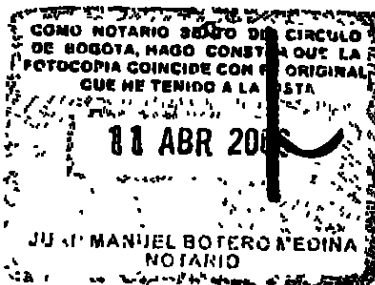
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricechea T.
Maria Mercedes Uricechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolucion 10607/81 Minjusticia

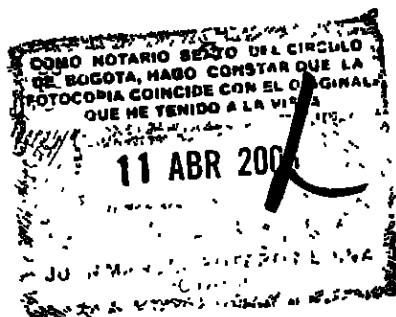
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Pena Uncochea
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas

2004 SET -3 P 12:12

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
Basilea

{ss

Switzerland
Basel

{ss

Ho, 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien juradamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 14 JUNIO 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

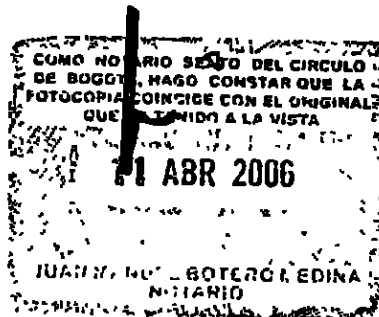
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

P. Kuster

3 in his/her function as

St. Notar

4. and certified by the seal of the

Gemeinde

Certified:

18. Aug. 2004

5. in Basel (Stile)

6 on

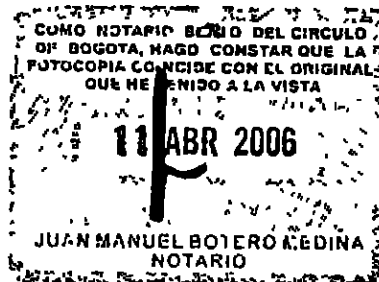
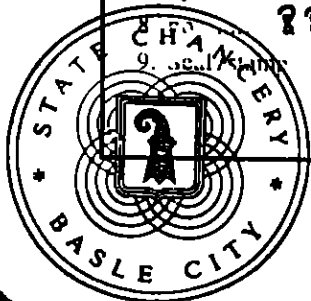
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 113 226

9. Seal/Stamp

10 Signature.

[Signature]
10-11-2004



To 9 & 10 extract
11 & 12 forgets
②

Expediente No		06 074877	No de Folio
Item			No de Unidades
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	/	7
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

sobre en carta Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/000976

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D498/10 A61K31/435 A61K31/537 A61P31/18

Segun la Clasificacion de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electronica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS, BIOSIS, EMBASE

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 00/66558 A (SCHERING CORPORATION; BAROUDY, BAHIGE, M, CLADER, JOHN, W; JOSEIN, HUB) 9 de Noviembre de 2000 (2000-11-09) Fórmula (I), página 1, líneas 10-23	1-17
A	WO 01/64213 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BONDINELL, WILLIAM, E; KU, THOMAS, W) 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) página 7, fórmula (a), página 4, líneas 20-34	1-17
A	WO 02/092604 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 de Noviembre de 2002 (2002-11-21) Fórmula I, página 3, líneas 12-22	1-17
	----- - / ---	

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

8 de Julio de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/08/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Rudolf, M

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/000976

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	US 3 399 192 A (REGNIER GILBERT ET AL) 27 de Agosto de 1968 (1968-08-27) columna 1, líneas 18-27 columna 3, líneas 39-43	1-17
A	EP 0 414 422 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T) 27 de Febrero de 1991 (1991-02-27) Fórmula I página 9, líneas 32-36	1-17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/000976**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos .
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber
- 2 ☒ Reivindicaciones Nos. 18
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
- 3 ☐ Reivindicaciones Nos
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a)

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así.

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

12

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II.2

Reivindicaciones Nos. 18

La reivindicación 18 no contiene ninguna característica técnica que permitiera realizar una búsqueda significativa y examen de la materia objeto definida allí (cf. reporte de búsqueda)

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda no necesitan ser sujeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1E PCT). Se le informa al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad Examinadora Preliminar Internacional no es normalmente realizar un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independientemente de si las reivindicaciones están enmendadas o no seguida la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II. Si el solicitante procede a la fase regional ante la EPO, el solicitante debe recordar que se puede realizar una búsqueda durante el examen ante la EPO (Ver Guías de la EPO, C-VI, 8.5), los problemas que conducen a la declaración del Artículo 17(2) deben ser superados.

46

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/000976

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0066558	A	09-11-2000	AU	780888 B2	21-04-2005
			AU	4500900 A	17-11-2000
			AU	2005202357 A1	23-06-2005
			BR	0010304 A	13-02-2002
			CA	2371583 A1	09-11-2000
			CZ	20013940 A3	17-04-2002
			EP	1175401 A1	30-01-2002
			HU	0202867 A2	28-01-2003
			JP	2002543185 T	17-12-2002
			NO	20015366 A	03-01-2002
			PL	351388 A1	07-04-2003
			SK	15692001 A3	02-07-2002
			TR	200103214 T2	21-03-2002
			WO	0066558 A1	09-11-2000
			US	6391865 B1	21-05-2002
			ZA	200108868 A	27-01-2003
WO 0164213	A	07-09-2001	AU	4339401 A	12-09-2001
			WO	0164213 A1	07-09-2001
WO 02092604	A	21-11-2002	BR	0209604 A	23-03-2004
			CA	2447329 A1	21-11-2002
			CN	1507449 A	23-06-2004
			WO	02092604 A1	21-11-2002
			EP	1390372 A1	25-02-2004
			JP	2004534758 T	18-11-2004
			MX	PA03010321 A	17-02-2004
			US	2003004163 A1	02-01-2003
			ZA	200308535 A	31-01-2005
US 3399192	A	27-08-1968	GB	1100281 A	24-01-1968
			BE	662817 A	21-10-1965
			CH	454160 A	15-04-1968
			DE	1620262 A1	23-03-1972
			ES	312091 A1	01-10-1965
			FR	1441575 A	10-06-1966
			FR	4463 M	
			NL	127065 C	
			NL	6504602 A	25-10-1965
			SE	307793 B	20-01-1969
EP 0414422	A	27-02-1991	HU	55784 A2	28-06-1991
			AT	103921 T	15-04-1994
			AU	623545 B2	14-05-1992
			AU	6080290 A	14-02-1991
			DD	299427 A5	16-04-1992
			DE	69007905 D1	11-05-1994
			DE	69007905 T2	21-07-1994
			DK	414422 T3	16-05-1994
			EP	0414422 A2	27-02-1991
			ES	2052181 T3	01-07-1994
			IL	95321 A	27-02-1994
			JP	3077885 A	03-04-1991
			KR	9501022 B1	07-02-1995
			NZ	234845 A	26-03-1992
			ZA	9006301 A	26-06-1991

Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D498/10 A61K31/435 A61K31/537 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A EH 7	WO 00/66558 A (SCHERING CORPORATION; BAROUDY, BAHIGE, M; CLADER, JOHN, W; JOSIEN, HUB) 9 November 2000 (2000-11-09) Formula (I), page 1, lines 10-23	1-17
A EH 20	WO 01/64213 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BONDINELL, WILLIAM, E; KU, THOMAS, W) 7 September 2001 (2001-09-07) page 7, formula (a), page 4, lines 20-34	1-17
A EH 9	WO 02/092604 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 November 2002 (2002-11-21) Formula I, page 3, lines 12-22	1-17
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 July 2005

Date of mailing of the international search report

04/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000976

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 3 399 192 A (REGNIER GILBERT ET AL) 27 August 1968 (1968-08-27) column 1, lines 18-27 column 3, lines 39-43	1-17
A	EP 0 414 422 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T) 27 February 1991 (1991-02-27) Formula I, page 9, lines 32-36	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/000976

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
2. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 18

Claim 18 does not contain any technical features which would allow a meaningful search to be carried out of the subject matter defined therein.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000976

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066558	A	09-11-2000	AU 780888 B2	21-04-2005
			AU 4500900 A	17-11-2000
			AU 2005202357 A1	23-06-2005
			BR 0010304 A	13-02-2002
			CA 2371583 A1	09-11-2000
			CZ 20013940 A3	17-04-2002
			EP 1175401 A1	30-01-2002
			HU 0202867 A2	28-01-2003
			JP 2002543185 T	17-12-2002
			NO 20015366 A	03-01-2002
			PL 351388 A1	07-04-2003
			SK 15692001 A3	02-07-2002
			TR 200103214 T2	21-03-2002
			WO 0066558 A1	09-11-2000
			US 6391865 B1	21-05-2002
			ZA 200108868 A	27-01-2003
WO 0164213	A	07-09-2001	AU 4339401 A	12-09-2001
			WO 0164213 A1	07-09-2001
WO 02092604	A	21-11-2002	BR 0209604 A	23-03-2004
			CA 2447329 A1	21-11-2002
			CN 1507449 A	23-06-2004
			WO 02092604 A1	21-11-2002
			EP 1390372 A1	25-02-2004
			JP 2004534758 T	18-11-2004
			MX PA03010321 A	17-02-2004
			US 2003004163 A1	02-01-2003
			ZA 200308535 A	31-01-2005
US 3399192	A	27-08-1968	GB 1100281 A	24-01-1968
			BE 662817 A	21-10-1965
			CH 454160 A	15-04-1968
			DE 1620262 A1	23-03-1972
			ES 312091 A1	01-10-1965
			FR 1441575 A	10-06-1966
			FR 4463 M	
			NL 127065 C	
			NL 6504602 A	25-10-1965
			SE 307793 B	20-01-1969
EP 0414422	A	27-02-1991	HU 55784 A2	28-06-1991
			AT 103921 T	15-04-1994
			AU 623545 B2	14-05-1992
			AU 6080290 A	14-02-1991
			DD 299427 A5	16-04-1992
			DE 69007905 D1	11-05-1994
			DE 69007905 T2	21-07-1994
			DK 414422 T3	16-05-1994
			EP 0414422 A2	27-02-1991
			ES 2052181 T3	01-07-1994
			IL 95321 A	27-02-1994
			JP 3077885 A	03-04-1991
			KR 9501022 B1	07-02-1995
			NZ 234845 A	26-03-1992
			ZA 9006301 A	26-06-1991

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

18 de Agosto de 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/075484 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 498/10,
A61K 31/435, 31/537, A61P 31/18

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/000976

(22) Fecha de Registro Internacional: 1 de Febrero de 2005
(01 02 2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/543,408 10 de Febrero 2004 (10 02 2004) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH], Grenzachstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente)
GABRIEL, Stephen, Deems [US/US], 12 El Cerrito
Avenue, San Mateo, CA 94402 (US) ROTSTEIN, David,
Mark [US/US], 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087
(US).

(74) Agente: RAUBER Beat, Grenzachstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

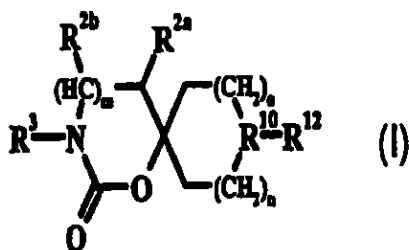
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible)
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser
republicado con el recibido de este reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la
Gaceta PCT

(54) Título "MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5"



(57) Resumen: Esta invención se refiere a derivados de piperidina de fórmula I con sustituyentes tal como se definen aquí útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo aquellos en que la modulación de los receptores CCR5 está implicada. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona y 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona y derivados relacionados, a composiciones conteniéndolos y a los usos de tales derivados. Los trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante los presentes derivados incluyen VIH e infecciones retrovirales genéticamente relacionadas (y el resultante síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA), enfermedades del sistema inmune y enfermedades inflamatorias.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/075484 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 498/10, A61K 31/435, 31/537, A61P 31/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/000976

(22) International Filing Date: 1 February 2005 (01 02 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/543,408 10 February 2004 (10 02.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH], Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GABRIEL,
Stephen, Deems [US/US], 12 El Cerrito Avenue, San
Mateo, CA 94402 (US) ROTSTEIN, David, Mark
[US/US], 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087 (US)

(74) Agent: RAUBER, Beat, Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

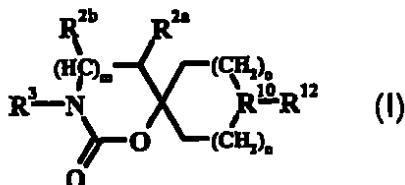
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: CHEMOKINE CCR5 RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: This invention relates to piperidine derivatives of formulae
(I) with substituents as defined herein useful in the treatment of a variety
of disorders, including those in which the modulation of CCR5 receptors is
implicated. More particularly, the present invention relates to 1-oxa-3,8-di-
aza-spiro[4.5]decan-2-one and 1-oxa-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-2-one
compounds and related derivatives, to compositions containing and to uses
of such derivatives. Disorders that may be treated or prevented by the present
derivatives include HIV and genetically related retroviral infections (and
the resulting acquired immune deficiency syndrome, AIDS), diseases of the

immune system and inflammatory diseases.

21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22472	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No PCT/EP2005/000976	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01 02 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.02.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV CO7D 498/10 A61K31/435 A61KL31/537 A61P31/18		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ _ _ _ _ hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _ _ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

☒	Casilla No I	Bases del reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19.07 2005	Fecha de terminación de este reporte 12.05.2006
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Rudolf, M Teléfono No. +49 89 2399-

Casilla No. I Bases del reporte

- 1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

- 2 Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, Páginas

1-104 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.

1-18 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

- 4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*)

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

3

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 18

porque

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*).

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 18

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales

28

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones
 ver hoja separada

15

Re Item III.

La reivindicación 18 no contiene ninguna característica técnica que permitiera realizar una búsqueda significativa y examen de la materia objeto definida allí (cf. reporte de búsqueda).

Re Item V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 00/66558 A (SCHERING CORPORATION; BAROUDY, BAHIGE, M; CLADER, JOHN, W; JOSIEN, HUB) Noviembre 9 de 2000 (2000-11-09)
- D2: WO 01/64213 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BONDINELL, WILLIAM, E; KU, THOMAS, W) Septiembre 7 de 2001 (2001-09-07)
- D3: WO 02/092604 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Noviembre 21 de 2002 (2002-11-21)
- D4: US 3 399 192 A (REGNIER GILBERT ET AL) Agosto 27 de 1968 (1968-08-37)
- D5: EP 0 414 422 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T) Febrero 27 de 1991 (1991-02-27)

2. La presente solicitud se relaciona con compuestos espiro de formula I y al uso de los mismos como modulado de receptor CCR5 de quimioquina y para el tratamiento de VIH.

La técnica previa D1 y D2 revelan moduladores del receptor CCR5 de quimioquina que son estructuralmente considerablemente diferentes de los compuestos reivindicados ahora. D3 revela compuestos espiro que son útiles como antagonistas del receptor de neuroquinina.

D4 y D5 revelan compuestos espiro que son estructuralmente similares a los reivindicados y el uso de los mismos como analgésicos, compuestos antiinflamatorios, o compuestos sicotrópicos.

3. Ninguno de los documentos citados de la técnica previa revela compuestos como los reivindicados presentemente, o sugiere el uso de tales compuestos como medicamentos para el tratamiento del VIH. La materia objeto reivindicada es, por lo tanto, considerada novedosa e inventiva sobre la técnica previa citada.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22472	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No PCT/EP2005/000976	International filing date (day/month/year) 01.02.2005	Priority date (day/month/year) 10.02.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D498/10 A61K31/435 A61K31/537 A61P31/18		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.07.2005	Date of completion of this report 12.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/000976

Box No. I Basis of the report

- 1 With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-104 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*)*
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*).
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*)

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/000976

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos 18
because.
- ☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
- ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 18
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
- ☐ See separate sheet for further details

29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/000976

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7):

see separate sheet

33

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/000976

Re Item III.

Claim 18 does not contain any technical features which would allow carrying out a meaningful search and examination of the subject matter defined therein (cf. search report).

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

- D1 : WO 00/66558 A (SCHERING CORPORATION; BAROUDY, BAHIGE, M; CLADER, JOHN, W; JOSIEN, HUB) 9 November 2000 (2000-11-09)
D2 : WO 01/64213 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BONDINELL, WILLIAM, E; KU, THOMAS, W) 7 September 2001 (2001-09-07)
D3 : WO 02/092604 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 November 2002 (2002-11-21)
D4 : US 3 399 192 A (REGNIER GILBERT ET AL) 27 August 1968 (1968-08-27)
D5 : EP 0 414 422 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T) 27 February 1991 (1991-02-27)

2. The present application relates to spiro compounds of formula I and the use thereof as chemokine CCR5 receptor modulator and for treatment of HIV.

The prior art D1 and D2 disclose chemokine CCR5 receptor modulators which are structurally considerably different from the now claimed compounds. D3 discloses spiro compounds which are useful as antagonists of the neurikinin receptor.

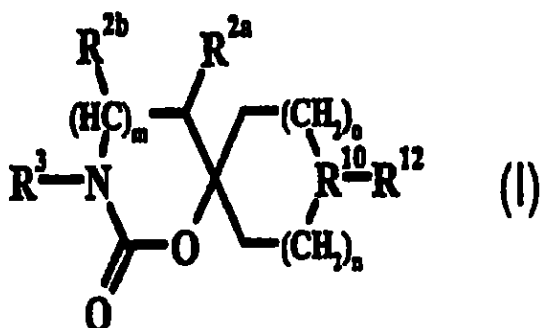
D4 and D5 disclose spiro compounds which are structurally similar to those claimed, and the use thereof as analgesic, antiinflammatory compound, or psychotropic compounds.

3. None of the cited prior art documents discloses compounds as presently claimed, or suggests the use of such compounds as medicaments for treating HIV. The claimed subject matter therefore is considered novel and inventive over the cited prior art.

MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de piperidina de fórmula I con sustituyentes tal como se definen aquí útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo aquellos en que la modulación de los receptores CCR5 está implicada. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona y 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona y derivados relacionados, a composiciones conteniéndolos y a los usos de tales derivados. Los trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante los presentes derivados incluyen VIH e infecciones retrovirales genéticamente relacionadas (y el resultante síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA), enfermedades del sistema inmune y enfermedades inflamatorias.



Esta invención se refiere a los derivados de piperidina útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo aquellos en los que esta implicada la modulación de receptores CCR5. Particularmente, la presente invención se refiere a los compuestos y derivados relacionados con 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona y 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona, a composiciones que los contengan y a los usos de tales derivados. Los trastornos que pueden ser tratados o prevenidos por los presentes derivados incluyen VIH e infecciones retrovirales genéticamente relacionadas (así como el resultante síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA), enfermedades del sistema inmune y enfermedades inflamatorias del sistema inmune.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de los receptores de quimioquina CCR5. Las quimioquinas son una gran familia de péptidos pro-inflamatorios que ejercen su efecto farmacológico a través de receptores acoplados a proteína G. El nombre de "quimioquina", es una contracción de "citoquinas quimiotácticas". Las quimioquinas son una familia de proteínas quimiotácticas de leucocitos capaces de atraer a leucocitos hacia varios tejidos, lo cual constituye una respuesta esencial a inflamación y a la infección. Las quimioquinas humanas incluyen aproximadamente 50 proteínas pequeñas de 50-120 aminoácidos que son estructuralmente homólogas. (M. Baggiolini et al., *Annu. Rev. Immunol.* 1997 15:675-705)

Los moduladores del receptor CCR5 pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y con-

diciones, y en el tratamiento de la infección por VIH-1 y retrovirus genéticamente relacionados. Como factores quimiotácticos leucocíticos, las quimioquinas juegan un papel indispensable en la atracción de leucocitos a varios tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo frente a las infecciones. Dado que las quimioquinas y sus derivados son centrales en la patofisiología de las enfermedades inflamatorias e infecciosas, aquellos agentes que presentan una actividad moduladora, preferiblemente antagónica, de la actividad de las quimioquinas y sus receptores, son útiles en el tratamiento terapéutico de tales enfermedades inflamatorias e infecciosas. El receptor de quimioquina CCR5 es de particular importancia en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas. CCR5 es un receptor para quimioquinas, especialmente para las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) denominadas MIP-1a y MIP-1b, y para una proteína la cual es regulada por activación y se expresa y secreta de forma normal en las células T (RANTES).

El VIH-1 infecta células de la línea monocito-macrófago y linfocitos T ayudantes aprovechando una interacción de elevada afinidad de la glucoproteína de la envuelta viral (Env) con el antígeno CD-4. El antígeno CD-4, sin embargo, parece ser necesario, aunque no un requerimiento suficiente, para entrar en la célula y al menos alguna otra proteína de superficie sería necesaria para infectar las células (E. A. Berger et al., *Ann. Rev. Immunol.*

34

1999 17:657-700). Posteriormente se descubrió que cualquiera de los dos receptores de quimioquina, CCR5 o CXCR4, eran necesarios para la infección de células por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) como coreceptores conjuntamente con CD4. El papel central de CCR5 en la patogénesis del VIH se infirió a través de la identificación epidemiológica de los potentes efectos modificadores de la enfermedad del alelo nulo CCR5 $\Delta 32$ que aparece de forma natural. La mutación $\Delta 32$ presenta una delección de 32 pares de bases en el gen CCR5 dando lugar a una proteína truncada llamada $\Delta 32$. Respecto a la población general, los homocigotos $\Delta 32/\Delta 32$ son significativamente frecuentes en individuos expuestos no infectados sugiriendo el papel del CCR5 en la entrada del VIH a la célula (R. Liu et al., *Cell* 1996 86(3):367-377; M. Samson et al., *Nature* 1996 382(6593):722-725). El lugar de unión a CD-4 en gp120 del VIH parece interaccionar con la molécula CD4 en la superficie de la célula, y experimenta cambios conformacionales que le permiten unirse a otro receptor de superficie celular, tal como CCR5 y/o CXCR-4. Esto lleva a la envuelta viral a un acercamiento a la superficie celular y permite la interacción entre gp41 de la envuelta viral y un dominio de fusión en la superficie celular, la fusión con la membrana celular, y la entrada del núcleo viral en la célula. Por lo tanto, un agente que pueda bloquear los receptores de quimioquina en humanos que presente receptores de quimioquina normales evitaría la infección en individuos sanos y enlentecería o detendría la progresión viral en los pacientes infectados.

38

Se ha descubierto que RANTES, un ligando natural para el receptor CCR5, y un análogo químicamente modificado en el extremo N-terminal del mismo, RANTES aminooxipentano, bloquean la entrada del VIH en las células. (G. Simmons et al., *Science* 1997 276:276-279). Otros compuestos han demostrado inhibir la replicación del HIV, incluyendo la proteína soluble CD4 y derivados sintéticos de la misma (Smith, et al., *Science* 1987 238:1704-1707), el dextrán sulfato, los colorantes Direct Yellow 50, azul de Evans, y ciertos colorantes azo (Patente Estadounidense No. 5,468,469). Se ha demostrado que algunos de estos agentes antivirales actúan a través del bloqueo de la unión entre gp120, la proteína de la envuelta del HIV, y su diana, la glucoproteína CD4 de la célula.

En A-M. Vandamme et al. (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1998 9:187-203) se revelan los actuales tratamientos clínicos HAART para las infecciones de VIH-1 en el ser humano incluyendo combinaciones de al menos tres fármacos. La terapia antiretroviral altamente activa (HAART) ha consistido tradicionalmente en la combinación de terapia con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) e inhibidores de la proteasa (PI). Estos compuestos inhiben procesos bioquímicos requeridos para la replicación viral. En pacientes que no han sido nunca antes sometidos a este tipo de terapia y que siguen estrictamente el tratamiento, HAART es efectiva reduciendo la mortalidad y la progresión del VIH-1 hacia SIDA. Mientras HAART ha alterado

de forma dramática la prognosis para las personas infectadas por HIV, existen muchos inconvenientes en la terapia actual incluyendo unos regímenes de dosificación altamente complejos y efectos secundarios que pueden llegar a ser muy graves (A. Carr and D. A. Cooper, *Lancet* 2000 356 (9239):1423-1430). Además, estas terapias múltiples no eliminan el VIH-1 y el tratamiento a largo plazo con frecuencia da lugar una resistencia multifármaco y por lo tanto limita su utilidad en terapias a largo plazo. El desarrollo de nuevas terapias para proporcionar un mejor tratamiento del VIH-1 sigue siendo una prioridad. La investigación de diferentes clases de moduladores de la actividad de los receptores de quimioquina, especialmente la del receptor de quimioquina CCR5, sugiere la inhibición de CCR5 como una nueva modalidad de tratamiento.

Los NRTIs típicos adecuados incluyen la zidovudina (AZT) disponible como RETROVIR® de Glaxo-Wellcome Inc.; didanosina (ddI) disponible como VIDEX® de Bristol-Myers Squibb Co.; zalcitabina (ddC) disponible como HIVID® de Roche Pharmaceuticals; estavudina (d4T) disponible como ZERIT® de Bristol-Myers Squibb Co.; lamivudina (3TC) disponible como EPIVIR® de Glaxo-Wellcome; abacavir (1592U89) revelado en WO96/30025 y disponible como ZIAGEN® de Glaxo-Wellcome; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] disponible como PREVON® de Gilead Sciences; lobucavir (BMS-180194), un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa revelado en EP-0358154 y EP-0736533 y bajo desarrollo de Bristol-Myers Squibb; BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa

(bajo la forma de una mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) bajo desarrollo de Biochem Pharma; emitricitabina [(-)-FTC] autorizado por la Emory University bajo Patente Estadounidense No. 5,814,639 y bajo desarrollo de Triangle
5 Pharmaceuticals; beta-L-FD4 (también conocido como beta-L-D4C y llamado beta-L-2',3'-dideoxi-5-fluoro-citidina) autorizada por la Yale University para Vion Pharmaceuticals; DAPD, el nucleósido de purina, (-)-b-D-2,6-diamino-purina dioxolano revelado en EP-0656778 y autorizado por la Emory
10 University y la University of Georgia para Triangle Pharmaceuticals; y lodenosina (FddA), 9-(2,3-dideoxi-2-fluoro-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de la transcriptasa inversa basado en purina y ácido estable descubierto por el NIH y bajo desarrollo por U.S. Bioscience
15 Inc.

Los NNRTIs adecuados típicos incluyen la nevirapina (BI-RG-587) disponible como VIRAMUNE® de Roxane Laboratories; delaviradina (BHAP, U-90152) disponible como RESCRIPTOR® de Pfizer; efavirenz (DMP-266) una benzoxazina-
20 2-ona revelada en WO94/03440 y disponible como SUSTIVA® de Bristol-Myers Squibb Co.; PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida bajo desarrollo por Pfizer 08807; AG-1549 (anti-guamente Shionogi # S-1153); 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbona-
25 to revelado en WO 96/10019 y bajo desarrollo por Agouron Pharmaceuticals, Inc.; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) descubierta por Mitsubishi Chemical Co. y bajo desarrollo por

Triangle Pharmaceuticals; y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de la cumarina revelados en NIH Patente Estadounidense No. 5,489,697, autorizado para Med Chem Research, que a su vez se encuentra desarrollando conjuntamente con Vita-invest la (+) calanolida A como un producto administrable por vía oral.

Los PIs típicos adecuados incluyen el saquinavir (Ro 31-8959) disponible en cápsulas de gel duro como INVIRASE® y como cápsulas de gel blando como FORTOVASE® de Roche Pharmaceuticals, Nutley, N.J. 07110-1199; ritonavir (ABT-538) disponible como NORVIR® de Abbott Laboratories; indinavir (MK-639) disponible como CRIXIVAN® de Merck & Co., Inc.; nelfnavir (AG-1343) disponible con VIRACEPT® de Agouron Pharmaceuticals, Inc.; amprenavir (141W94), AGENERASE®, un inhibidor de la proteasa no peptídico bajo desarrollo por Vertex Pharmaceuticals, Inc. y disponible por Glaxo-Wellcome, bajo un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) disponible por Bristol-Myers Squibb; DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y bajo desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido bajo desarrollo por Bristol-Myers Squibb como un VIH-1 PI de segunda generación; ABT-378 bajo desarrollo por Abbott; y AG-1549 un imidazol carbamato oralmente activo descubierto por Shionogi Shionogi y bajo desarrollo por Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Otros agentes antivíricos incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida. La hidroxiurea (Droxia), un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la

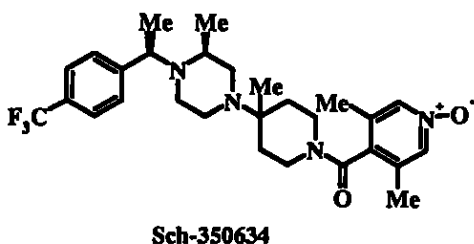
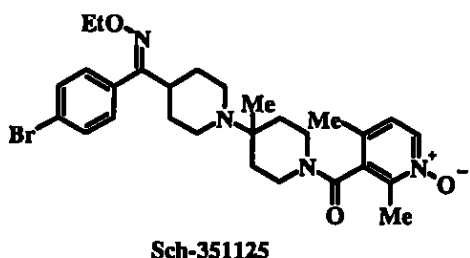
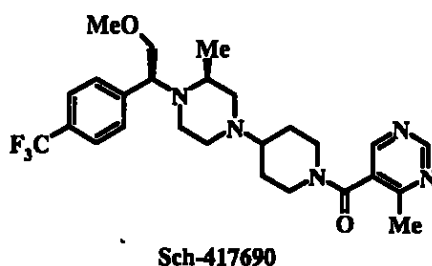
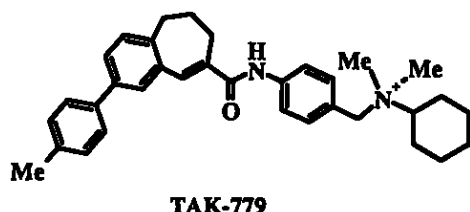
enzima implicada en la activación de las células T, se descubrió en el NCI y se encuentra bajo estudios preclínicos, se mostró que presenta un efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiada junto con la estavudina. La IL-2 es revelada en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, y Chiron Patentes Estadounidenses Nos. RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585, y 4,949,314, y es disponible como PROLEUKIN® (aldeleucina) en forma de polvo liofilizado para infusión intravenosa o administración subcutánea después de reconstitución y dilución con agua; una dosis de 1 a cerca de 20 millones UI/día, la vía subcutánea es preferible; una dosis cerca de 15 millones UI/día, siendo más preferible la vía subcutánea. La IL-12 es revelada en WO96/25171 y se administra en una dosis entre cerca de 0,5 microgramos/kg/día a cerca de 10 microgramos/kg/día, la vía subcutánea es preferible. La pentafusida (FUZEON®) un péptido sintético de 36 aminoácidos, revelado en Patente Estadounidense No. 5,464,933 que actúa por inhibición de la fusión del VIH-1 con las membranas diana. La pentafusida (3-100 mg/día) se administra a los pacientes VIH-1 positivos que son refractarios a la terapia de triple combinación en forma de infusión subcutánea continua o inyección conjuntamente con efavirenz y 2 PIs; el uso de 100 mg/día es preferible. La ribavirina, 1-.beta.-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, es disponible a partir de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.; su manufactura y formulación se describen en Patente Estadounidense No. 4,211,771.

Además del potencial que presentan los moduladores de CCR5 en el manejo de las infecciones por HIV, el receptor CCR5 es un importante regulador de la función inmune y los compuestos de la presente invención pueden ser valiosos para el tratamiento de trastornos del sistema inmune. También es posible el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, por medio de la administración, a aquellas personas que lo necesiten, de una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de CCR5 de la presente invención.

Los estudios farmacocinéticos en asociación con grandes moléculas, proteínas y péptidos resultaron en el establecimiento de programas para la identificación de antagonistas de CCR5 de bajo peso molecular. Los esfuerzos para la identificación de moduladores de quimioquina se encuentran revisados en (W. Kazmierski et al. *Bioorg Med. Chem.* 2003 11:2663-76; L. Agrawal y G. Alkhatib, *Expert Opin. Ther. Targets* 2001 5(3):303-326; Chemokine CCR5 antagonists incorporating 4-aminopiperidina scaffold, *Expert Opin. Ther. Patents* 2003 13(9):1469-1473; M. A. Cascieri y M. S. Springer, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000 4:420-426, y referencias citadas en los mismos).

El programa de Takeda fue el primero en obtener resultados con la identificación de TAK-779 (M. Shiraishi et al., *J. Med. Chem.* 2000 43(10):2049-2063). Schering ha avanzado Sch-351125 en estudios clínicos de Fase I/II y ha

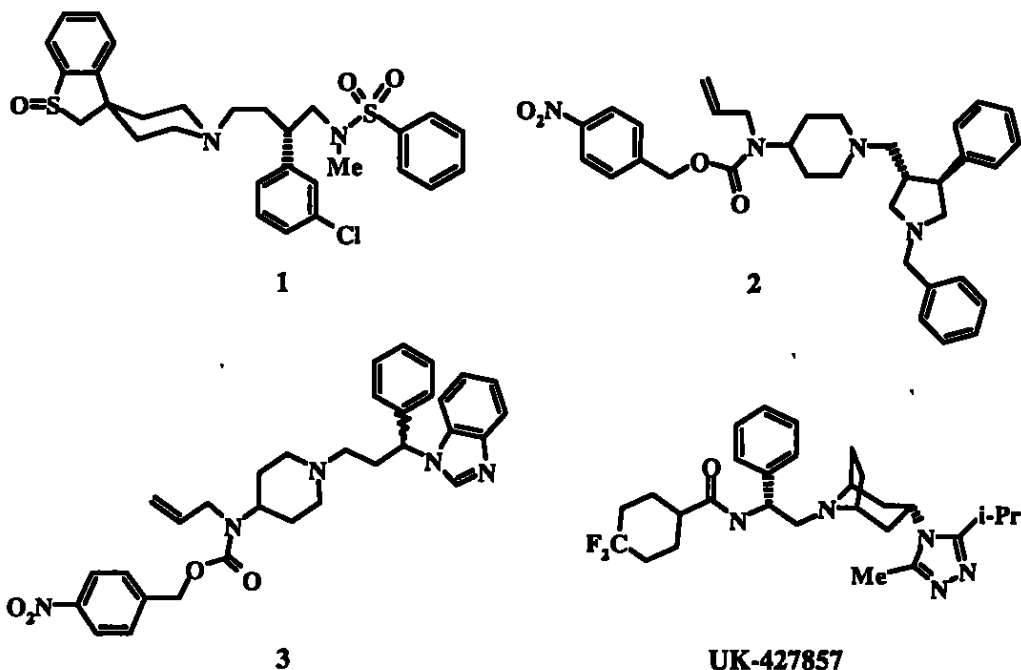
aportado el avance de un compuesto con una mayor potencia de seguimiento, Sch-417690 en estudios de Fase I. (S. W. McCrombie et al., WO00066559; B. M. Baroudy et al. WO00066558; A. Palani et al., *J. Med Chem.* **2001** 44(21):3339-3342; J. R. Tagat et al., *J. Med Chem.* **2001** 44(21):3343-3346; J. A. Esté, *Cur. Opin. Invest. Drugs* **2002** 3(3):379-383).



Merck ha revelado la preparación de (2S)-2-(3-clorofenil)-1-N-(metil)-N-(fenilsulfonil)amino]-4-[espiro(2,3-dihidrobenzotiofeno-3,4'-piperidin-1'-il)butano S-óxido (1) y derivados relacionados, pirrolidinas 2, tri-sustituidas y piperidinas 3 sustituidas con una buena afinidad para el receptor CCR5 y potente actividad HIV. (P. E. Finke et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001** 11:265-270; P. E. Finke et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001** 11:2469-2475; P. E. Finke et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001** 11:2475-2479; J. J. Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001** 11:2741-22745; D. Kim et al., *Bioorg. Med. Chem.*

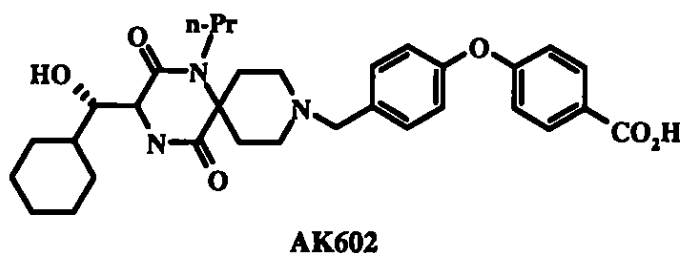
42

Lett., 2001 11:3099-3102)



WO0039125 (D. R. Armour et al.) y WO0190106 (M. Perros et al.) revelan compuestos heterocíclicos que son potentes y selectivos antagonistas CCR5. UK-427857 ha avanzado en ensayos clínicos y muestra actividad contra VIH-1 aislados y cepas de laboratorio (M. J. Macartney et al., 43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (Septiembre 14-17, 2003, Resumen H-875).

10



EP1236726 (H. Habashita et al.) revela los derivados del triazaespiro[5,5]undecano ejemplificados por AK602 el cual modula los receptores de citoquina. Los compuestos es-

46

5



10

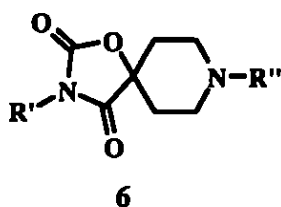
15

20

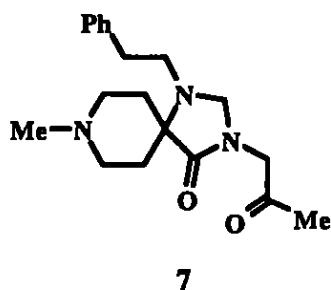
14

quear la actividad α -adrenérgica (J. M. Caroon et al., *J. Med Chem.* 1981 24(11):1320; R. M. Clark et al., *J. Med. Chem.* 1983 26(6):855-861). U.S. Pat. No 3,399,192 (G. Regnier et al.) revela que los compuestos de las 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-onas presentan actividad como analgésicos, antiinflamatorios depresores del sistema nervioso central y broncodilatadores. EP414422 (E. Toth et al.) revela la utilidad de los compuestos de la 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona como antialérgicos y agentes
 5
 10 psicotrópicos.

JP 63208590 (Yamanouchi Pharmaceuticals KK) revela la utilidad de los compuestos 6 de la 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. WO 2002102313 (J. Guo) revela



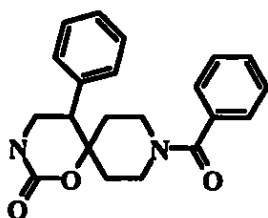
15 la utilidad de los compuestos de pirimidina que contienen el radical 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona en la inhibición de la fosfodiesterasa. Estos compuestos se encuentran fuera del ámbito de la presente invención.



Se ha revelado que los compuestos 7 de la 1,3,8-

15

triazaspiro[4.5]decan-4-ona bloquean la unión en el receptor B2 de la bradiquinina y antagonizan las acciones mediadas *in vivo* por la bradiquinina (B. J. Mavunkel et al. *J. Med. Chem.* **1996** 39(16):3169-73). Otras 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-onas relacionadas han sido reveladas: GB 1478932 (G. Regnier et al.) como compuestos antianafilácticos y broncodilatadores; J. Maillard, *Eur. J. Med. Chem.* **1974** 9(2):128-132 como compuestos adrenolíticos; J. Maillard, *Chim. Ter.* **1972** 7(6):458-466; J. Maillard, *J. Med. Chem.* **1972** 15(11):1123-1128 como compuestos analgésicos y adrenolíticos; US 3,721,675 (J. Maillard). También se ha revelado que las 1-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-onas presentan actividad neuroléptica (J. Maillard, *Eur. J. Med. Chem.* **1974** 9(4):416-423). WO200130780 (R. M. Scarborough et al.) y WO9711940 (J. M. Fisher) revela a los compuestos que genericamente rodean el anillo de la 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona como inhibidores de la trombosis y la agregación plaquetaria. WO9965494 (M. W. Embry et al.) revela a los oxadiazaspiro[4.5]decilmetilimidazoles así como sus análogos como inhibidores de la prenilo proteína transferasa.



8

WO200292604 (H. Cai et al.) revela compuestos relacionados con las 9-benzoil-5-fenil-1-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-onas **8**, los cuales son útiles para el trata-

miento de enfermedades asociadas con el receptor de la neuroquinina. WO9711940 (M. J. Fisher et al.) revela 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona compuestos como inhibidores de la agregación plaquetaria mediada por fibrinógeno.

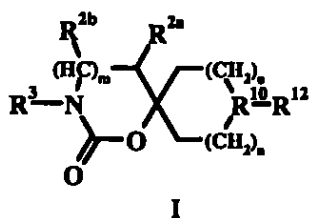
5 WO200157044 (H. Horino et al.) revela las 1-oxa-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-onas fusionadas las cuales son antagonistas de la proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP-1). Los compuestos de 4-Sustituido-1-oxa-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-onas han sido revelados como po-

10 sibles poseedores de propiedades neurolépticas (J. Bassus et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1974 9(4):416-423). Estos compuestos se encuentran fuera del ámbito de la presente invención.

La presente invención se refiere a compuestos de

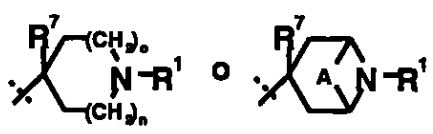
15 acuerdo con la fórmula I, a los métodos para el tratamiento de enfermedades que pueden ser aliviadas por medio de la administración de un compuesto de acuerdo con la fórmula que es un antagonista CCR5 y a composiciones farmacéuticas aplicables en el tratamiento de enfermedades que contengan

20 un compuesto de acuerdo a la fórmula I mezclado con al menos un vehículo, diluyente o excipiente. Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



en donde:

R¹² es



A es (CH₂)_q;

R¹ es C(=O)R⁴, S(O)_pR⁴, o C(=O)X, en donde X es NR⁵R⁶ o OR¹¹;

R^{2a} y R^{2b} son (a), independientemente hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo,

5 C₂₋₁₀ alquenilo, C₁₋₁₀ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₁₋₁₀ heteroalquilideno, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes son inde-

10 pendientemente sustituidos con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-, - (CH₂)_wR⁸ en donde w es un número entero entre 2 y 6, y la cadena alquílica C₂₋₆ opcionalmente contiene un doble enlace, -(CH₂)_wCH=NR⁹ en donde w es un número entero entre 2 y 6; o

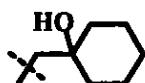
15 (b), junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos, son o-fenileno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcóxido, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro con

20 la condición de que si R^{2a}, R^{2b}, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos son opcionalmente sustituidos o-fenileno, m es 1;

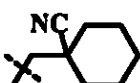
R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil heterocíclico, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo,

25

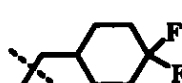
C₁₋₆ alquil heteroarilo, C(=O)R^{3a} en donde R^{3a} es C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo o C₃₋₇ cicloalquilo, o un fragmento de la fórmula IIa-IIc;



IIa



IIb



IIc

R⁴ es C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₁₀ alquilo sustituido, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R⁵ y R⁶ son (a) H, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo heterocíclico, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquil heteroarilo cuando se consideran independientemente; o

(b) C₃₋₆ alquileno o [(CH₂)₂]₂O cuando se consideran conjuntamente;

R^{5a} y R^{6a} son (a) hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alquilcarbonilo cuando se consideran independientemente o (b) C₃₋₆ alquileno o [(CH₂)₂]₂O cuando se consideran conjuntamente;

R⁷ es hidrógeno, ciano o C₁₋₆ alquilo;

R⁸ es -CN, -NO₂, -CONR^{5a}R^{6a}, COR⁹, -NH₂SO₂C₁₋₆ alquilo;

R⁹ es OH o C₁₋₆ alcoxilo;

R¹⁰ es N o N⁺-O⁻;

R¹¹ es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclo-C₁₋₆ alquilo, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquilheteroarilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente de 0 a 2;
 o es independientemente 0 ó 1;
 p es de 0 a 2;
 q es de 1 a 3;
 5 en donde, cada uno de los heteroarilos mencionados es
 independientemente seleccionado del grupo consistente
 en piridilo, 1-oxi-piridinilo, pirimidilo, oxipirimidi-
 nilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, fu-
 rilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
 10 isoxazolilo, isotiazolilo indolinilo, N-Boc-indolinilo,
 quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, 4,5,6,7-
 tetrahidrobenzofuranilo y 1,2,3,4-tetrahidroacridinilo;
 cada uno de los mencionados arilos y heteroarilos están
 opcionalmente sustituidos de forma independiente por 1
 15 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido
 por hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ al-
 coxilo, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, arilo, aril
 C₁₋₃ alquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, tioarilo, tio-
 heteroarilo, aril C₁₋₃ alcoxilo, heteroarilo, heteroci-
 20 cliilo, C₁₋₆ alquil heterociclo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, -
 NHSO₂C₁₋₆ alquilo, SO₂NR^{5a}R^{6a}, (CH₂)_uCO₂R⁹, (CH₂)_uCONR^{5a}R^{6a}, -
 X¹C(=O)X², C₁₋₁₀ alquilcarbonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano,
 nitro y C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 o 3 átomos de carbono no
 adyacentes son independientemente sustituidos con -O-,
 25 -S-, -NH- o NR⁵, en donde u es un número entero de 0 a
 6, X¹ es NR^{5b} o O; X² es NR⁵R⁶ o OR³ y R^{5b} es H o C₁₋₆ al-
 quilo;
 cada uno de los heterociclos mencionados es indepen-

10 mezclas recémicas, sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

(ii) el compuesto acuerdo con (i) presentando la fórmula Ia o Ib,

**1b**

20 roarilo, heteroaril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo en donde 2
o 3 átomos de carbono no adyacentes son independiente-
mente sustituidos con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-, o

SA

sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro con la condición de que si R^{2a}, R^{2b}, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, sean opcionalmente o-fenileno sustituidos, m es 1;

R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclo C₁₋₆ alquilo, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquil heteroarilo;

A, X, R¹, R⁵, R⁶, R^{5a}, R^{6a}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, m, n, o, p, q son como se define en (i).

en donde,

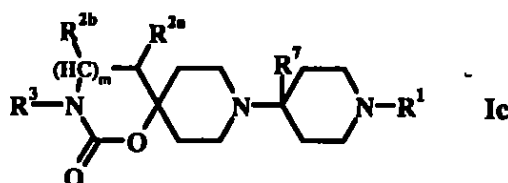
cada uno de los mencionados heteroarilos son independientemente seleccionados del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirroli-
lo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo y isotiazolilo,

cada uno de los mencionados arilos y heteroarilos son opcionalmente sustituidos de forma independiente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro;

cada uno de los mencionados heterociclo son independientemente seleccionados del grupo constituido por pirrolidinilo, 1-metil-pirrolidinilo; piperidinilo, te-

trahidrofuranilo, y piranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro.

(iii). El compuesto de acuerdo con (i) con fórmula Ic,



- R¹ es C(=O)R⁴, S(O)_pR⁴, o C(=O)X, en donde X es NR⁵R⁶ o OR¹¹;
R^{2a} es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₁₋₁₀ heteroalquilideno o C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 o 3 átomos de carbono no adyacentes son independientemente sustituidos con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-;
R^{2b} es hidrógeno;
R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido;
R⁴ es C₁₋₁₀ alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;
R⁷ es hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo;
m es 0 ó 1;
p es 2;
X, R⁵, R⁶ y R¹¹ son como se define en (i).

(iv) El compuesto de acuerdo con (iii) en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

(v) El compuesto de acuerdo con (iii) en donde

R^1 es COR^4 ;

5 R^{2a} es C_{1-10} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo o C_{1-10} alquilo en donde 2 o 3 átomos de carbono no adyacentes en la cadena alquílica puede ser opcionalmente sustituido de forma independiente con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-;

10 R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

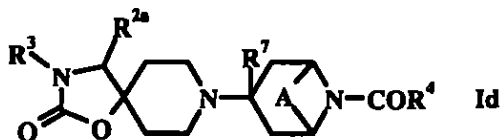
(vi) El compuesto de acuerdo con (v) en donde R^4 es arilo opcionalmente sustituido.

(vii) El compuesto de acuerdo con (vi) en donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido.

15 (viii) El compuesto de acuerdo con (v) en donde R^4 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

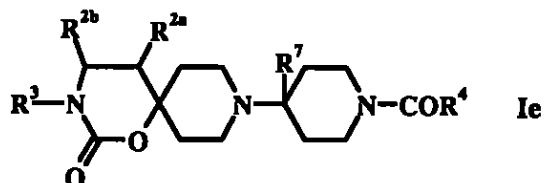
(ix) El compuesto de acuerdo con (viii) en donde R^4 es piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o pirrolilo opcionalmente sustituido.

(x) El compuesto de acuerdo con (i) con la fórmula Id en donde



25 A es $(CH_2)_q$;

- R^{2a} es C_{1-10} alquilo, C_{1-10} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{1-10} alquilideno, C_{1-10} heteroalquilideno o C_{1-10} alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes son independientemente sustituidos con -O-, -S-, -NH- o NR^5 ;
- R^3 es C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, arilo- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido;
- R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R^7 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
- q es de 1 a 3.
- (xi) El compuesto de acuerdo con (x) en donde A es $(CH_2)_2$.
- (xii) El compuesto de acuerdo con (i) con la fórmula Ie en donde



- R^{2a} y R^{2b} conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos son orto-fenileno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} tioalquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, halógeno, $NR^{5a}R^{6a}$, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aril- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaril- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido;

R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{6a} son (A) hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilcarbonilo cuando son considerados de forma independiente o (B) C_{3-6} alquilenos o $[(CH_2)_2]_2O$ cuando se consideran conjuntamente;

R^7 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo.

(xiii) El compuesto de acuerdo con cualquiera del (i) al (xii) para ser utilizado como medicamento.

(xiv) uso de uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera del (i) al (xii) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos, incluyendo aquellos en los cuales se implique la modulación del receptor CCR5.

(xv) El uso de acuerdo con (xiv), en donde el trastorno comprenda enfermedades del sistema inmune así como enfermedades inflamatorias.

(xvi) El uso de acuerdo con (xv), en donde las enfermedades que comprenden la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), o el tratamiento de SIDA o ARC.

(xvii) Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad de un compuesto de (i) a (xii) terapéuticamente efectiva y al menos un vehículo farmacéuticamente acepta-

ble, diluyente o excipiente.

Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana en seres humanos. Compuestos y composiciones de la presente invención también pueden ser usados para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo el síndrome agudo de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica. Condiciones que son desencadenadas, afectadas o de alguna manera correlacionadas con las células T que se encuentran circulando en diferentes órganos pueden ser tratadas mediante compuestos de la invención. Compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de estas condiciones y en particular, y sin limitarse a ellas, para aquellas en las que una correlación con CCR5 o con quimioquinas CCR5 ha sido establecida: síndrome del intestino irritable, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injerto, en particular aunque no limitándose a los injertos de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, condiciones inflamatorias del pulmón o insuficiencia cardíaca crónica. Para revisiones recientes de posibles aplicaciones de quimioquinas y bloqueadores de receptor de quimioquina ver: Cascieri, M.A., y Springer, M.S., *The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic in-*

tervention, Curr. Opin. Chem. Biol. 2000 4(4):420-7; A. E. I. Proudfoot *The Strategy of Blocking the Chemokine System to Combat Disease*, Immunol. Rev. 2000 177:246-256.

El término "una" entidad tal y como se usa aquí se refiere a una o más de estas entidades; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o como mínimo a un compuesto. De esta manera, los términos "una", "una o más", y "al menos una" pueden ser aquí usados de forma intercambiable.

El frase "como se ha definido anteriormente" hace referencia a la primera definición proporcionada en el Resumen de la Invención.

El término "opcional" o "opcionalmente" tal y como se usa aquí significa que la circunstancia o acontecimiento al que describe puede ocurrir, aunque no de forma necesaria, y que la descripción incluye ejemplos donde la circunstancia o evento sucede y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que aquella parte de la molécula puede ser hidrógeno o un sustituto.

Se contempla que las definiciones descritas aquí pueden ser unidas para dar lugar a combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares.

El término "alquilo" como se usa aquí denota una cadena ramificada o no ramificada, saturada, hidrocarburo residual monovalente conteniendo de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un residuo cadena de

5

hidrocarburo lineal o ramificada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono. "C₁₋₁₀ alquilo" como se usa aquí se refiere a un alquilo compuesto por 1 a 10 carbonos. Ejemplos de los grupos alquilo comprenden, aunque no se limitan a los mismos, a los grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

Cuando el término "alquilo" se utiliza como sufijo que sigue a otro término, como en "fenilalquilo," o "hidroxialquilo," se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que se sustituye por uno o dos sustituyentes (preferiblemente un sustituto) seleccionados de del otro grupo específicamente denominado. De esta manera, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o dos sustituyentes fenilo, y de esta manera incluye bencilo, feniletilo, y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que presenta uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propilo, y así sucesivamente. Por lo tanto, el término "hidroxialquilo" como se usa aquí define a subconjunto de grupos heteroalquilo definidos posteriormente.

El término "haloalquilo" como se usa aquí indica un grupo alquil, como ha sido definido anteriormente, de cadena ramificada o no ramificada, en donde 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno son sustituidos por un halógeno. Ejemplos de ello son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo,

62

1-yodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o
5 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "cicloalquilo" como se usa aquí indica un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
10 pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "C₃₋₇ cicloalquilo" como se usa aquí hace referencia a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "cicloalquil alquilo" como se usa aquí hace referencia al radical R'R"-, en donde R' es un radical cicloalquilo tal y como ha sido definido aquí, y R" es un radical alquileno como ha sido definido aquí, entendiéndose que
15 el punto de unión del cicloalquilalquilo se encontrará en el radical alquileno. Ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo. C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo hace referencia al radical R'R" donde R' es C₃₋₇ cicloalquilo y R" es C₁₋₃ alquileno como se ha
20 definido aquí.

El término "heteroalquilo" como se usa aquí indica un
25 radical alquilo, como se ha definido aquí, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituto independientemente seleccionado del grupo constituido por -OR^a, -NR^bR^c, y -S(O)_nR^d (donde n es un número en-

tero de 0 a 2), entendiendo que el punto de unión del radical heteroalquilo se da a través de un átomo de carbono, en donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre ellos
5 hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, o alquilamino. Alternativamente un grupo heteroalquilo es
10 un radical alquilo en donde uno o más átomos de carbono es sustituido por $-O-$, NR^b- , o $-S(O)_n-$. Ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a los mismos, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-
15 hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

20 El término "alquileno" como se usa aquí indica un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de 1 a 10 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 3 a 10 átomos de carbono, a menos que se indique de otra forma. Ejemplos de radicales alquileno incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno y 2-etilbutileno.
25

El término "heteroalquilidenilo" o "heteroalquilideno" como se usa aquí indica un radical bivalente $=CRR'$, en don-

61

de R es un radical heteroalquilo, un radical haloalquilo, un radical alquilo, o hidrógeno, y R' es un radical heteroalquilo o un radical haloalquilo, como se han definido aquí. Ejemplos de radicales heteroalquilidenilo incluyen, aunque no se limitan a los mismos, 3,3,3-trifluoropropilidenilo, 2-hidroxibutilidenilo, 3-amino-propilidenilo, y similares.

El término "arilo" como se usa aquí indica un radical carbocíclico aromático monovalente que contiene de 5 a 15 átomos de carbono que forman un anillo individual, o uno o más anillos fusionados en los que como mínimo un anillo es de naturaleza aromática, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxilo, haloalcoxilo inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoílo, alquilcarbamoílo y dialquilcarbamoílo, arilcarbamoílo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique de otra forma. Alternativamente dos átomos adyacentes del anillo arilo pueden ser sustituidos con un grupo metilenodioxilo o etilenodioxilo. Ejemplos de radicales arilo incluyen, aunque no se limitan a los mismos, fenilo, naftilo, indanilo, antraquinolilo tetrahidronaftilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo,

65

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-7-ilo, y similares.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" como se usa aquí indica el radical R'R"-, en donde R' es un radical ari-
lo como se ha definido aquí, y R" es un radical alquileno
5 como se ha definido aquí entendiendo que el punto de unión del arilalquilo se encontrará en el radical alquileno. Ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, aunque no se limitan a los mismos, bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" como se
10 usa aquí indica un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en anillo, que tiene al menos un anillo aromático, que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos N, O, ó S, siendo de carbono los restantes átomos del anillo, entendiendo que el punto
15 de unión del radical heteroarilo se encontrará en un anillo aromático. Como es bien conocido por los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus homólogos totalmente formados por carbono. De esta manera, para los propósitos de la invención, un
20 grupo heteroarilo necesita tener solamente algún grado de carácter aromático. Ejemplos de heteroarilo incluyen heterociclos monocíclicos aromáticos que presentan de 5 a 6 átomos en anillo y de 1 a 3 heteroátomos e incluyen, aunque no se limitan a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxa-
25 zol, tiazol, isotiazol, triazolino, tiadiazol y oxadiazolino el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados

de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, 5 nitro, alcoxycarbonilo y carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, arilcarbamoílo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Ejemplos de bicíclicos incluyen, aunque no se limitan a los mismos, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Los bicíclicos pueden estar op- 10 cionalmente sustituidos en cualquier anillo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" indica el radical de la fórmula $R'R''$, en donde R' es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido como se ha definido 15 aquí, y R'' es un radical alquilenos como se ha definido aquí entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo se encontrará en el radical alquilenos. Ejemplos de radicales heteroarilalquilo incluyen, aunque no se limitan a los mismos, 2-imidazolilmetilo, 3-pirroliletilo.

20 El término "heterociclilo" o "heterociclo" como se usa aquí indica un radical cíclico saturado monovalente, constituido por uno o más anillos, preferiblemente de uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos de anillo (escogidos de N, O o S(O)₀₋₂), 25 y que pueden opcional e independientemente ser sustituidos por uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior, alquiltio, halo,

67

haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilamino-sulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique de otra manera. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, aunque no se limitan a los mismos, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo.

El término "grupo alcoxilo" como se usa aquí indica un grupo -O-alquil, en donde el alquilo es, tal y como se ha definido anteriormente, metoxilo, etoxilo, *n*-propiloxilo, *i*-propiloxilo, *n*-butiloxilo, *i*-butiloxilo, *t*-butiloxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, incluyendo sus isómeros. "Alcoxilo inferior" como se usa aquí indica un grupo alcoxilo con un grupo "alquilo inferior" como ha sido definido previamente. "C₁₋₁₀ alcoxilo" como se usa aquí hace referencia a un -O-alquilo en donde el alquilo es C₁₋₁₀.

El término "alquiltio" o "tioalquilo" indica un grupo -S- alquil, en donde el alquilo es, como se ha definido anteriormente, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, hexiltio, incluyendo sus isómeros. "Alquiltio inferior" o "tioalquilo inferior" como se usa aquí indica un grupo alquiltio con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido previamente. "C₁₋₁₀ alquiltio" como se usa aquí hace referencia a un -S-alquilo en donde el alquilo es C₁₋₁₀.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" como

88

se usan aquí indican un grupo de fórmula $-S(=O)_2R$ en donde R es respectivamente alquilo o arilo, y alquilo y arilo son como se ha definido aquí.

El término "halógeno" o "halo" como se usa aquí indica
5 flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "fenileno" como se usa aquí hace referencia al radical $C_6H_4=$ derivado del benceno por sustitución de 2 átomos H. Son posibles tres isómeros, orto (o-), meta (m-) y para (p-).

10 El término "acilo" como se usa aquí indica un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en donde R es hidrógeno o alquilo inferior como se han definido aquí. El término "alquilcarbonilo" como se usa aquí indica un grupo de fórmula $C(=O)R$ en donde R es alquilo como se ha definido aquí. El término "arilcarbo-
15 nilo" como se usa aquí indica un grupo de fórmula $C(=O)R$ en donde R es un grupo aril; el término "benzoílo" como se usa aquí indica un grupo "arilcarbonilo" en donde R es fenilo.

Los compuestos de fórmula I exhiben tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno covalentemente
20 unido entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual normalmente producen una mezcla de con propiedades físicas y químicas propias de una mezcla de compuestos. La
25 posición del equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos cetonas y aldehídos alifáticos, como el acetaldehído, predomina la for-

ma ceto mientras que, en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos más frecuentes incluyen los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Será apreciado por los expertos en la materia que los compuestos de la fórmula Ia y Ib pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un enantiómero, así como los diastereómeros cuando existen dos centros quirales, y mezclas parcialmente enriquecidas con diastereómeros específicos se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Será también apreciado por los expertos en la materia que la sustitución del anillo tropa- no puede darse en cualquiera de las dos configuraciones endo- o exo-, y la presente invención abarca ambas configuraciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales (pej. enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de la fórmula Ia y Ib y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de las mismas.

Los racematos pueden ser utilizados como tales o pueden ser resueltos en sus isómeros individuales. La resolución puede proporcionar compuestos estereoquímicamente pu-

ros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para la separación de isómeros son bien conocidos (cf. Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) e incluyen métodos
5 físicos como la cromatografía utilizando un adsorbente quiral. Los isómeros individuales pueden ser preparados en forma quiral a partir de precursores quirales. Alternativamente, los isómeros individuales pueden ser químicamente separados de una mezcla por medio de la formación de sales
10 diastereoméricas con un ácido quiral, como los enantiómeros individuales del ácido 10-camforsulfónico, ácido camfórico, ácido .alfa.-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico, y similares, cristalizando las sales de forma
15 fraccionada, y entonces liberando una o ambas bases resueltas, opcionalmente repitiendo el proceso, para obtener independientemente una u otra o ambas sustancialmente libres de la otra; esto es, en una forma que presente una pureza óptica >95%. Alternativamente los racematos pueden estar
20 covalentemente enlazados a un compuesto quiral (auxiliar) para producir diastereómeros que pueden ser separados por cromatografía o por cristalización fraccionada después de lo cual el auxiliar quiral es químicamente eliminado para dar lugar a enantiómeros puros.

25 Los compuestos de las fórmulas Ia o Ib contienen como mínimo dos centros básicos y forman adecuadas sales de adición de ácido a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen clo-

68

ruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno fosfato. Ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D y L-lactato, D y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, iseciónato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, y sales de pamoato. Para una revisión sobre sales apropiadas ver Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

El término "solvato" como se usa aquí indica un compuesto de la invención o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido de forma no covalente por fuerzas intermoleculares. Son solventes preferibles aquellos que sean volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades traza.

El término "hidrato" como se usa aquí indica un compuesto de la invención o una sal del mismo, que además incluya una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida de forma no covalente por fuerzas intermoleculares.

El término "clatrato" como se usa aquí indica un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de cristal enrejado que contiene espacios (pej., canales) que presentan una molécula (pej., un solvente o agua) atrapada en ellos.

El término "salvaje" como se usa aquí hace referencia

72

81

a la cepa del virus del VIH que posee el genotipo dominante que ocurre de forma natural en la población normal que no ha sido expuesta a inhibidores de la transcriptasa inversa. El término "transcriptasa inversa salvaje" que se usa aquí
5 hace referencia a la transcriptasa inversa expresada por la cepa salvaje que ha sido secuenciada y depositada en la base de datos SwissProt con número de acceso P03366.

El término "susceptibilidad reducida" como se usa aquí hace referencia a un cambio en la sensibilidad de cerca de
10 10 veces, o superior, de un determinado aislado viral en comparación a la sensibilidad mostrada por el virus salvaje en el mismo sistema experimental.

El término "nucleósido y nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa" ("NRTI"s) como se usa aquí indica
15 nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1, el enzima que cataliza la conversión del RNA viral genómico del VIH-1 en DNA proviral del VIH-1.

El término "inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos" ("NNRTI"s) como se usa aquí indica no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1.
20

El término "inhibidor de la proteasa" ("PI") como se usa aquí indica inhibidores de la proteasa de VIH-1, una
25 enzima requerida para la proteólisis de los precursores de la poliproteína viral (pej., las poliproteínas virales GAG y GAG Pol), en proteínas funcionales individuales que se encuentran en el VIH-1 infectivo. Los inhibidores de la

73

proteasa del VIH incluyen compuestos que tienen una estructura peptidomomética, elevado peso molecular (7600 daltons) y un carácter peptídico sustancial, pej. CRIXIVAN así como inhibidores de la proteasa no peptídicos pej., VIRACEPT.

5 Las siguientes abreviaciones son utilizadas a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones: (atm) atmósferas, (BBN o 9-BBN) 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, (Boc) *tert*-butoxicarbonilo, ((BOC)₂O) di-*tert*-butilo pirocarbonato o boc anhídrido, (Bn) bencilo, (Bu) butilo, (cbz o Z) benciloxycarbonilo, (DABCO) diazabicyclooctano, (DAST) trifluoruro de dietilaminosulfuro, (DBU) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, (DCE) 1,2-dicloroetano, (DCM) diclorometano, (DEAD) dietil azodicarboxilato, (DIAD) di-*iso*-propilazodicarboxilato, (DEIPA) dietil *iso*-propilamina, 10 (DIBAL-H) hidruro de di-*iso*-butilaluminio, (DMA) *N,N*-dimetil acetamida, (DMAP) 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, (DMF) *N,N*-dimetilformamida, (dppf) 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)-ferroceno, (EDCI) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto, (EtOAc) acetato de etilo, (Et₂O) dietil éter, (Et) etilo, (EtOH) etanol, (LiHMDS) hexametil disilazano de litio, (HOAc) ácido acético, (HPLC) cromatografía líquida de alta presión, (*i*-Pr) *iso*-propilo, (Me) metilo, (MeCN) acetonitrilo, (MeOH) metanol, (MTBE) metil *t*-butil éter, (mp) punto de fusión, (ms) espectro de masa, 20 (NBS) *N*-bromosuccinimida, (NMP) *N*-metilpirrolidona, (PCC) clorocromato de piridinio, (PDC) dicromato de piridinio, (Pr) propilo, (psi) libras por pulgada cuadrada, (pir) piridina, (ta o TA) temperatura ambiente, (TEA o Et₃N) trieti-

71

lamina, (THF) triflato CF_3SO_2^- , (THFA) ácido trifluoroacético, (THF) tetrahidrofurano, (TLC) cromatografía de capa fina, (TMHD) 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona, (TsOH) ácido p-toluenosulfónico monohidrato,

5 Ejemplos de compuestos representativos dentro del ámbito de la presente invención se proporcionan en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para permitir a los entendidos en la materia
10 de la presente invención. No deben de ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino como simplemente ilustrativos y representativos del mismo.

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computerizado del
15 Beilstein Institute para generar nomenclatura sistemática IUPAC. Si existe alguna discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado para la misma, la estructura representada debe considerarse de mayor importancia. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción
20 de una estructura no es indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o marcadas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

75

Comp#	NOMBRE	MS [M+H] ⁺
I-1	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	524
I-2	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	428
I-3	3-Bencil-4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	518
I-4	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	526
I-5	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-isobutil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	484
I-6	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro [4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido hidroclicórico	512
I-7	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	510
I-8	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-isobutil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	524

I-9	4-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	468
I-10	3-Butil-4-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	524
I-11	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-etoximetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5] decan-2-ona	526
I-12	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	526
I-13	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido hidróclórico	526
I-14	4-But-(E)-iliden-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	522
I-15	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[8-(2,6-dimetil-benzoil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	550
I-16	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[8-(2,6-dimetil-benzoil)-8-aza- biciclo [3.2.1]oct-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	550

I-17	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	526
I-18	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	525
I-19	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	510
I-20	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	528
I-21	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	554
I-22	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542
I-23	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	515

I-24	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	556
I-25	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-fluoro-2-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528
I-26	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	524
I-27	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	524
I-28	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	499
I-29	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	485
I-30	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528

I-31	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	525
I-32	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539
I-33	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532
I-34	8-[1-(1-Acetil-piperidina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	545
I-35	8-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	496
I-36	4-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8'il)-piperidina-1-carbonil]-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluoroacético	
I-37	4-Butil-8-(1-Ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	521

77

I-38	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486
I-39	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486
I-40	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	497
I-41	3-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-benzoico ácido; compuesto con ácido trifluoroacético	540
I-42	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	564
I-43	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	565
I-44	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	516

82

I-45	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	502
I-46	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	497
I-47	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	511
I-48	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500
I-49	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	497
I-50	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498
I-51	4-Butil-8-[1-(2-cloro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	530

39

I-52	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	501
I-53	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	517
I-54	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500
I-55	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500
I-56	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	490
I-57	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxitiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532
I-58	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-metilpiridina-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	511

83

I-59	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486
I-60	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	514
I-61	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-(1-fenilacetil-piperidin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	510
I-62	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-imidazol-1-il-acetil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500
I-63	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	533
I-64	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	546
I-65	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-1H-tetrazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	502

21

I-66	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-piridin-3-il-propionil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	525
I-67	4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carboxilato de bencilo	526
I-68	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	551
I-69	4-Butil-8-[1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	584
I-70	4-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-sulfonil]-2,5-dimetil-furan-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluoroacético	608
I-71	8-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532

85

I-72	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	538
I-73	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	574
I-74	ácido 4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carboxílico (2,6-dimetil-fenil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	539
I-75	1-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona	662
I-76	1-Butil-3-((S)-Ciclohexil-hidroxi-metil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona (p.f. 246,9-248)	
I-77	5-Butil-3-metil-9-{1-[(E)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acriloil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5] undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	544
I-78	ácido 4-(5-Butil-3-metil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carboxílico (2,6-dimetil-fenil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	471

I-79	8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	476
I-80	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2, 6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico	538
I-81	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486
I-82	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-etil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con metano	456,7
I-83	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532,6
I-84	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-etil) -1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	474,7
I-85	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-hexil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	512,8

I-86	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-((S)-2-metil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498,8
I-87	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498,8
I-88	4-Butil-3-Ciclopropilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	482,2
I-89	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(5-metil-hexil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	526,8
I-90	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	512,8
I-91	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-pentil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498,8
I-92	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532,8

I-93	4-Butil-3-(2-Ciclohexil-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5] decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	538,9
I-94	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	536,8
I-95	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-fenil-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	532,8
I-96	4-Butil-3-Ciclobutilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	496,8
I-97	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	472,8
I-98	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500,9
I-99	8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	512

I-100	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	472,8
I-101	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500,9
I-102	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	
I-103	8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	
I-104	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,7
I-105	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	586,7
I-106	4-Butil-3-(2,6-difluoro-bencil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	554,7

I-107	4-Butil-3-(2-dietilamino-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	527,7
I-108	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486,7
I-109	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	470,7
I-110	3,4-Dibutil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	484,7
I-111	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-3-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	519,7
I-112	2-{4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil}-furan-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluoroacético	566,7

I-113	2-(4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-N,N-dietil-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético	541,7
I-114	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	548,7
I-115	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-4-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	519,7
I-116	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-2-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	519,7
I-117	4-Butil-3-(2-dimetilamino-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	499,7
I-118	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	541,7
I-119	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539,7

I-120	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	525,9
I-121	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539,7
I-122	2-(4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-N,N-dimetil-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético	513,7
I-123	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539,7
I-124	3-(2-terc-Butoxi-etil)-4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528,8
I-125	4-Butil-3-Ciclopentilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	510,7
I-126	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	609,8

I-127	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-tiazol-4-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	525,8
I-128	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-pirrol-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	521,8
I-129	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-metil-pent-3-enil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	510,8
I-130	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-metil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498,8
I-131	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	526,7
I-132	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500,7
I-133	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	530,7

al

I-134	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	537,7
I-135	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	523,7
I-136	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	533,8
I-137	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	502,7
I-138	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-fluoro-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542,8
I-139	4-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético	567,8

95

92

I-140	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	601,3
I-141	Ácido 4-[4-(5-butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético	582,4
I-142	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	615,6
I-143	4-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzoato de etilo; compuesto con ácido trifluoroacético	610,6
I-144	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4-yodo-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	664,5
I-145	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-tiofen-2-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	620,7

96

23

I-146	4-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluoroacético	563,6
I-147	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-3-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	615,6
I-148	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-(1-[2,6-dimetil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-benzoil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	635,6
I-149	{4-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-difluoro-fenil}-carbamato de terc-butilo	647
I-150	8-[1-(4-Amino-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	547
I-151	N-{4-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-difluoro-fenil}-acetamida	589
I-152	2-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3-metil-benzonitrilo	535

97

24

I-153	2-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3-metil-benzonitrilo	549
I-154	5-But-3-enil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	536
I-155	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2,4.5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	572
I-156	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	605
I-157	5-Butil-9-[1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	537
I-158	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dicoloro-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	565
I-159	(S)-4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	524
I-160	(R)-4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	524

48

95

I-161	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dicloro-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-8-oxi-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	581
I-162	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-hidroxi-Ciclohexilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	540
I-163	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-8-oxi-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	570
I-164	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-hidroxi-Ciclohexilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	554
I-165	5-Butil-3-Ciclohexanocarbonil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	552
I-166	1-{5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-ilmetil}-Ciclohexanocarbonitrilo	563
I-167	(E)-4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-but-2-enoato de metilo	580
I-168	(E)-4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-but-2-enonitrilo	547

99

I-169	4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-butirato de metilo	582
I-170	4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-butironitrilo	549
I-171	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-((E)-4-oxo-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	564
I-172	ácido (E)-4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-but-2-enoico	566
I-173	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-((E)-4-hidroxi-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	566
I-174	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(4-oxo-pentil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	566
I-175	ácido 4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-butírico	568

I-176	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(4-hidroxi-pentil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	568
I-177	{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-5-il}-acetaldehído oxima	539
I-178	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-((E)-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	550
I-179	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-pentil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	552
I-180	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-((E)-3-metanosulfonil-alil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	600
I-181	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	540
I-182	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(3-metanosulfonil-propil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	602

I-183	5-Alil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	522
I-184	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-propil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	524
I-185	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	594
I-186	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	594
I-187	3-Ciclohexilmetil-5-(2-Ciclopropil-etil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	550
I-188	7-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo	651
I-189	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	551
I-190	(R)-5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	538

29

I-191	(S)-5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	538
I-192	4-Butil-3-metil-8-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	456,8
I-193	4-Butil-8-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	482,7
I-194	4-Butil-8-[1-(2-cloro-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	462,7
I-195	4-Butil-8-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	469,7
I-196	4-Butil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	472,8
I-197	8-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	514,8

100

I-198	4-Butil-8-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	486,8
I-199	4-Butil-8-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	466,7
I-200	8-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	508,7
I-201	4-Butil-8-[1-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	480,7
I-202	4-Butil-3-metil-8-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	504,8
I-203	4-Butil-8-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	442,8
I-204	4-Butil-8-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	442,8

~~104~~

101

I-205	4-Butil-8-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	45738
I-206	4-Butil-3-metil-8-[1-(1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	403,7
I-207	4-Butil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	433,8
I-208	4-Butil-8-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	444,8
I-209	8-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	596,9
I-210	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con compuesto con ácido clorhídrico	540
I-211	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con compuesto con ácido clorhídrico	568

105

I-212	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	540,8
I-213	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539,8
I-214	8-[1-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	618,9
I-215	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,8
I-216	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	578,7
I-217	8-[1-(4-Benciloxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico	630,9

103

I-218	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	577,7
I-219	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	516,6
I-220	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500,7
I-221	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542,7
I-222	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	593,9
I-223	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	594,7
I-224	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	513,7

702

209

I-225	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528,7
I-226	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	517,7
I-227	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	531,7
I-228	Amida del ácido 5-[4-(4-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-il)-piperidina-1-carbonil]-1-metil-1H-pirrol-2-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético	578,7
I-229	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-[4-(2-metoxi-etoxi)-2,6-dimetil-benzoil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	598,8
I-230	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	578,6

108

105

I-231	5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	558,7
I-232	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	592,7
I-233	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	568,8
I-234	9-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	610,8
I-235	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	582,8
I-236	5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	562,7
I-237	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	552,8

109

I-238	9-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butyl-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	602,7
I-239	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	576,8
I-240	4-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético	583,8
I-241	5-Butil-9-[1-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	574,8
I-242	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	538,8
I-243	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	538,8

107

I-244	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4-metilsulfanil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	586,8
I-245	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	553,8
I-246	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	529,8
I-247	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	540,8
I-248	9-[1-(2-Bromo-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	606,6
I-249	9-[1-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	618,8

~~111~~

108

I-250	9-[1-(5-Acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	569,8
I-251	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	600,8
I-252	5-Butil-9-[1-(3-cloro-2,6-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,8
I-253	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	558,8
I-254	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,6-dicloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	608,8
I-255	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,9

112

I-256	ácido 5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetoxi-3-nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	615,8
I-257	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-tricloro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	612,7
I-258	5-Butil-9-[1-(3-cloro-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	580,8
I-259	5-Butil-9-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	580,8
I-260	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	596,8
I-261	5-Butil-9-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	576,8
I-262	5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	576,8

110

I-263	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trifluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	564,8
I-264	5-Butil-9-[1-(3-cloro-2-fluoro-6-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	630,8
I-265	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,3,6-trifluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	564,8
I-266	ácido 5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	589,8
I-267	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-etil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	470,7
I-268	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	546,7

11A

I-269	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	488,7
I-270	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-((S)-2-metil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	512,7
I-271	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	512,7
I-272	5-Butil-3-Ciclopropilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	496,7
I-273	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	526,7
I-274	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metil-bencil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	546,7
I-275	5-Butil-3-(2-Ciclohexil-etil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	552,8

12

I-276	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-bencil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	550,7
I-277	5-Butil-3-Ciclobutilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	510,7
I-278	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	500,8
I-279	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-propil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	484,8
I-280	3,5-Dibutil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	498,8
I-281	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-4-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	533,8
I-282	5-Butil-3-(2-dimetilamino-etil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	513,8

116

113

I-283	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	555,8
I-284	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	553,8
I-285	5-Butil-3-Ciclopentilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	524,8
I-286	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	540,8
I-287	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-3-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	533,4
I-288	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-2-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	533,4
I-289	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	526,4

-412

114

I-290	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528,4
I-291	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	540,4
I-292	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	539,4
I-293	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4.5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	558,6
I-294	5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	523,4
I-295	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(6-hidroxi-2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	555,4
I-296	9-[1-(4-Amino-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	561,4

718

115

I-297	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	570,4
I-298	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4-fluoro-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	556,4
I-299	ácido 5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	555,4
I-300	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	586,4
I-301	ácido 5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-1-oxi-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	556,4
I-302	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	551,5

719

I-303	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	591,3
I-304	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	659,2
I-305	9-[1-(Bifenil-2-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	586,3
I-306	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-naftalen-1-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	574,4
I-307	5-Butil-9-{1-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	625,4
I-308	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-acridina-9-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	615,4

117

I-309	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	656,4
I-310	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	561,4
I-311	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	561,4
I-312	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	561,4
I-313	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-morfolin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	595,5
I-314	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-morfolin-4-il-5-pirrol-1-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	660,6

721

118

I-315	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-8-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	561,5
I-316	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	575,5
I-317	5-Butil-9-[1-(2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	627,5
I-318	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-benzoil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	643,6
I-319	9-[1-(5-Amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	591,6
I-320	9-[1-[5-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	621,6

122

119

I-321	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	644,6
I-322	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	674,6
I-323	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(2-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	674,6
I-324	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[2-(4-fluoro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	622,6
I-325	5-Butil-9-{1-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	678,6

~~123~~

I-326	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(1- <i>p</i> -tolil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	658,6
I-327	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	662,6
I-328	9-[1-(5-Amino-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	605,6
I-329	9-{1-[5-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	609,6
I-330	9-{1-[5-Amino-1-(2-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	621,6

121

I-331	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	590,6
I-332	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,6
I-333	5-Butil-9-{1-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	624,6
I-334	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	604,6
I-335	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	620,6
I-336	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	568,6

125

122

I-337	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528,6
I-338	9-[1-(2-Bromo-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	589,5
I-339	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	529,6
I-340	5-Butil-9-[1-(3-cloro-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	545,6
I-341	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	541,6
I-342	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	588,6
I-343	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	594,6

126

I-344	N-{2-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	603,6
I-345	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	583,6
I-346	9-[1-(2-Amino-6-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	593,6
I-347	ácido 5-butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	583,6
I-348	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona;	538
I-349	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-azetidin-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	496
I-350	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-pirrolidin-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	510

124

I-351	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-isobutil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	580
I-352	4-Butil-3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-etil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	552
I-353	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	540
I-354	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido metanosulfónico	540
I-355	5-Butil-3-(4,4-difluoro-Ciclohexilmetil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	574
I-356	ácido 5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con 3,3,3-trifluoro-propiónico	552
I-357	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	572

128

I-358	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	567
I-359	5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	577
I-360	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	543
I-361	9-[1-(Benzofuran-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	564
I-362	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	572
I-363	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	618

I-364	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(3,5'-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542
I-365	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	553
I-366	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	530
I-367	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	560
I-368	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(furan-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	514
I-369	9-[1-(5-Bromo-furan-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	593

127

I-370	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	584
I-371	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	630
I-372	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	631
I-373	3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-fenil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	558
I-374	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542
I-375	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	528

131

128

I-376	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	634
I-377	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	635
I-378	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	636
I-379	N-{3-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-4-metil-piperidina-1-carbonil]-tiofen-2-il}-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético	587
I-380	5-Butil-9-{1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	639

132

129

I-381	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	687
I-382	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	687
I-383	5-Butil-9-[1-(5-cloro-4-etil-tiofeno-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	593
I-384	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	651
I-385	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-trifluorometil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	622

132

130

I-386	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	560
I-387	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	607
I-388	9-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	617
I-389	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	671
I-390	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	554
I-391	3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	512

134

I-392	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido metanosulfónico	540
I-393	5-Butil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	542
I-394	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	554,7
I-395	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-trifluorometil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	608,5
I-396	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	586,5
I-397	5-Butil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	588,5

I-398	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfinil-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	602,5
I-399	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	650,6
I-400	ácido 5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfinil-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-9-oxi-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona trifluoroacético;	618,5
I-401	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	633,6
I-402	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenoxi-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	632,6
I-403	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	649,6

133

I-404	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	652,6
I-405	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-4-iloxi)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	633,6
I-406	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	620,6
I-407	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	617,6
I-408	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	616,7

132

13A

I-409	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	637,7
I-410	3'-[4-(5-Butil-3-Ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico ácido; compuesto con ácido trifluoroacético	658,6
I-411	9-[1-(2-Amino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-Ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	555,6
I-412	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-bifenil-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético	614,6
I-413	5-Butil-3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-3-piridin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona	615,6
I-414	4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	662

138

135

Los siguientes ejemplos y preparaciones se proporcionan para permitir a los entendidos en la materia un mayor entendimiento así como para permitir la práctica de la presente invención. No deben de ser considerados como limitantes del alcance de la invención, sino como simplemente
5 ilustrativos y representativos del mismo.

Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud respecto a los números utilizados (pej., cantidades, temperaturas), pero también se contempla la posibilidad de permitir
10 tir ciertos errores experimentales y desviaciones, incluyendo diferencias en calibración, redondeo de cifras, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden ser elaborados por medio de una variedad de métodos representados en los esquemas sintéticos ilustrativos que se muestran
15 y describen más abajo. Los materiales de inicio y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos son generalmente disponibles por medio de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo
20 métodos descritos en las referencias expuestas a continuación *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, Volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición Wiley-VCH, New York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost
25 and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive*

~~139~~

136

Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis son simplemente
5 ilustrativos de algunos métodos por medio de los cuales pueden ser sintetizados los compuestos de la presente invención, pueden realizarse varias modificaciones de estos esquemas de reacción de síntesis y serán recomendadas a los expertos en la materia que quieran referirse a la revelación
10 ción contenida en esta solicitud.

Los materiales de inicio y los intermediarios de los esquemas de reacción de síntesis pueden ser aislados y purificados utilizando técnicas convencionales, incluyendo aunque no limitándose a las mismas, filtración, destilación,
15 ción, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos de espectro.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen aquí se llevan a cabo preferiblemente
20 en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un rango de temperaturas de reacción de alrededor de -78 °C alrededor de 150 °C, preferiblemente de alrededor de 0°C a alrededor de 125 °C, y de forma más preferible y conveniente alrededor de temperatura ambiente, pej., alrededor de 20 °C.

25 Algunos compuestos de los siguientes esquemas son representados con sustituyentes generalizados; sin embargo, los expertos en la materia apreciarán de forma inmediata que la naturaleza de los grupos R puede variar para permi-

140

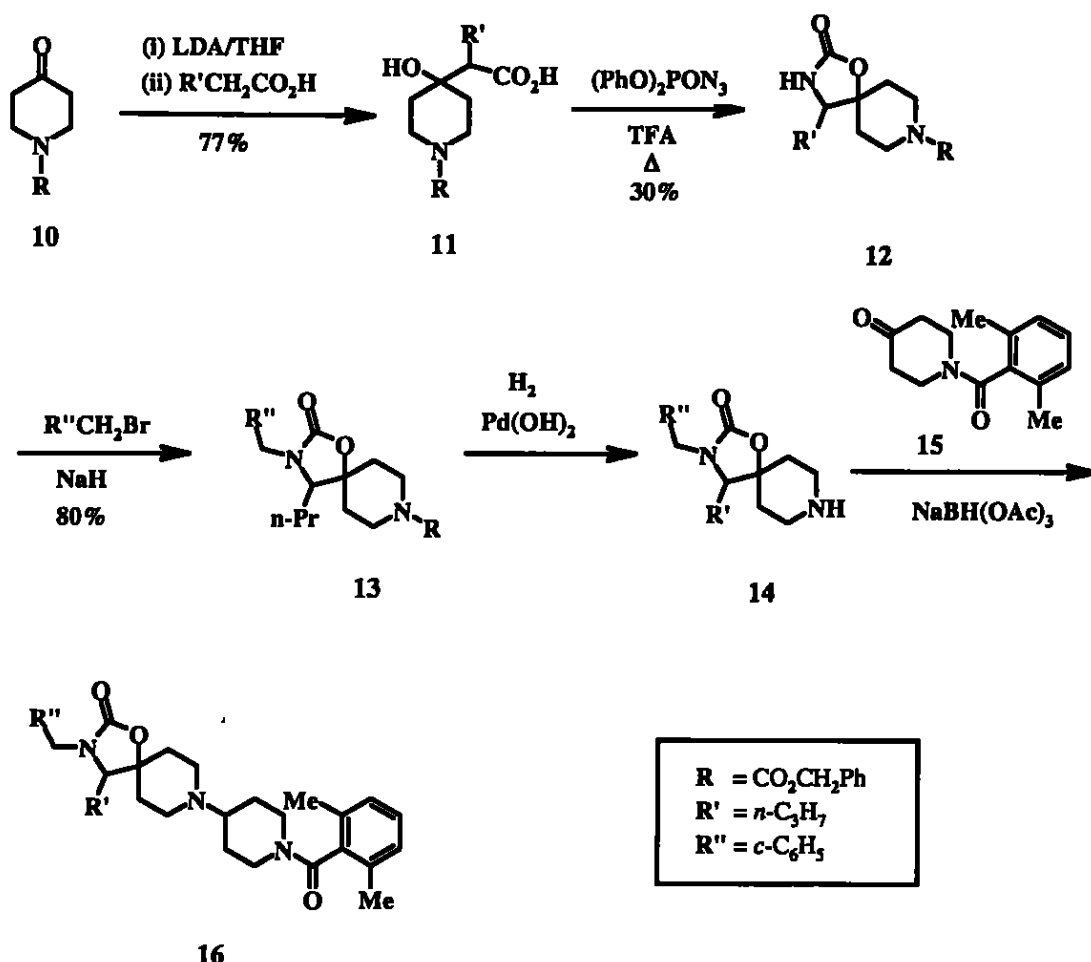
137

tir la variedad de compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares siendo bien conocidas alternativas para las mismas. Las secuencias de reacción en los siguientes ejemplos no deben
5 interpretarse como limitantes del ámbito de la invención tal y como se expone más adelante en las reivindicaciones.

El sistema del anillo de 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona puede ser ensamblado a partir de un derivado N-protégido de la 4-oxo-piperidina. El precursor
10 4-piperidona es disponible comercialmente o, alternativamente, puede ser preparado por ciclación del 3-(2-etoxycarbonil-etilamino)-propionato de etilo (L. Ruzicka et al., *Helv. Chim. Acta* 1920 3:812). Mientras que en el Esquema 1 se representa con el grupo de protección benciloxycarbonilo 1a ($Z = CO_2CH_2Ph$), que es fácilmente introducido mediante protocolos estándar utilizando cloruro de benciloxycarbonilo, se apreciará que una variedad de otros grupos protectores de nitrógeno bien conocidos pueden también ser suficientes (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, New York
15 1999). La construcción del anillo de oxazolidinona sigue las líneas generales de la ruta descrita por P. W. Smith et al. (*J. Med. Chem.* 1995 38:3772) y J. M. Caroon et al. (*J. Med. Chem.* 1982 24:1320).

~~PA~~

ESQUEMA 1



El dianión del ácido butírico se trató con 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el carbinol terciario 11a. Los dianiones de ácido carboxílico

5 (J. C. Stowell, *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1979, pp.127-216; N. Petragnani et al. *Synthesis* 1982 521) se preparan por tratamiento del

ácido carboxílico con dos equivalentes de base. Mientras que la reacción se desarrolla de forma conveniente con diisopropilamida de litio gran variedad de otras bases fuertes

10 no nucleofílicas, pej. 2,2',6,6'-tetrametilpiperidina de litio o hexametildisilazano de litio pueden también ser utilizadas. La base y el ácido carboxílico son normalmente

139

combinadas a -78°C y la sal carboxílica formada inicialmente es calentada de 0 a 20°C para producir cuantitativamente el dianión. La reacción es llevada a cabo en solventes polares inertes siendo utilizados comúnmente THF, dioxano, dimetoxietano. Mediante la utilización de diferentes ácidos carboxílicos el sustituto en la posición 4 de la oxazolidona puede ser fácilmente modificado.

Una variante de la reacción de Curtius es utilizada para introducir el átomo de nitrógeno y, de forma concomitante, generar una especie acil reactiva que atrapa al grupo hidroxilo y completa la formación del anillo espiro. El rasgo característico de la reorganización del tipo Curtius de acil ácidas es la pérdida de nitrógeno y la formación de un "ión nitronio" cargado de forma positiva que experimenta a un cambio 1,2-alquilo y produce un isocianato que atrapa al alcohol. La difenoxifosforil azida (DPPA) ha mostrado ser un reactivo conveniente para formar la acil ácida *in situ*. Las variaciones que pueden ser utilizadas para convertir un derivado de un ácido carboxílico a la amina correspondiente incluyen las reacciones de Hofmann, Schmidt o Lossen (J. March *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed J Wiley & Sons: New York, 1991; pp 1090-1095; T. Shioiri *Degradation Reactions in Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 6, E. Winterfeldt (Ed) Pergamon, Oxford 1991 p. 795-825).

La alquilación de una amida se realiza mediante el tratamiento de una amina o una sal metálica de la amina (*pej.* una forma desprotonada) con un compuesto RZ^1 en donde Z^1 es un grupo del tipo halo, C_{1-4} alquenosulfoniloxilo, ben-

~~143~~

5 cénosulfoniloxilo o p-toluenosulfoniloxilo, opcionalmente
en presencia de una base y/o un catalizador de transferen-
cia de fase. La reacción se lleva a cabo normalmente en
presencia de una base como la trietilamina o la N,N-
diisopropiletilamina; DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-
eno; o de una base inorgánica como Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 o
 Cs_2CO_3 : opcionalmente en presencia de un catalizador de
transferencia de fase, y en un solvente como el acetonitri-
lo, DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), 1,4-
10 dioxano, THF o tolueno. Una sal metálica puede ser formada
por el tratamiento de la amida con una base como el hidruro
sódico o potásico, diisopropil amida de litio, terc-
butóxido de potasio o amilato de sodio en un solvente no
protonado como THF, DMF o 1,4-dioxano que es entonces tra-
15 tado con un compuesto RZ^1 . La introducción de un sustituto
en el nitrógeno del uretano se consiguió por N-alquilación
de la sal de sodio de la amina que se generó por el trata-
miento de 12 con hidruro sódico y posterior tratamiento de
la sal con un alquilhaluro para dar lugar a 13.

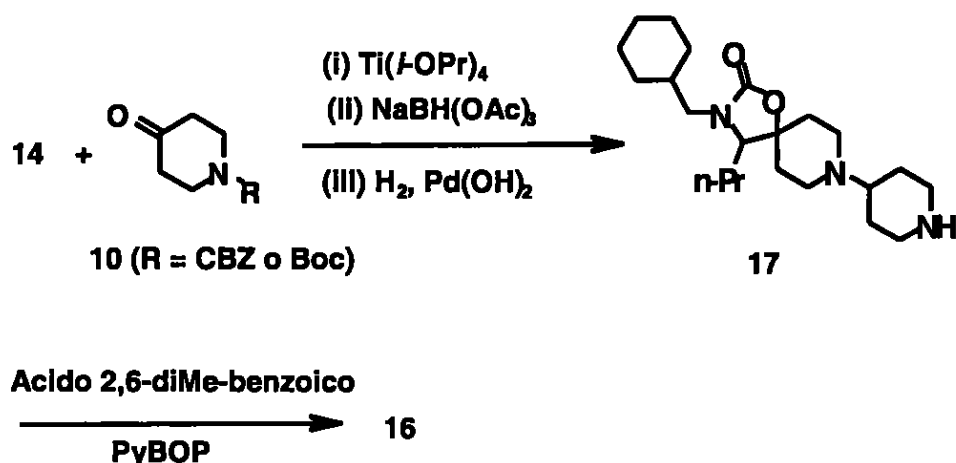
20 La eliminación del grupo protector carbobenciloxilo se
lleva a cabo por medio de hidrogenación catalítica. Las
condiciones de desprotección serán, efectivamente, variadas
en función de la naturaleza del grupo N-protector. Las con-
diciones ácidas pueden utilizarse para eliminar un grupo
25 protector benciloxicarbonil. El terc-butoxicarbonilo es una
alteración conveniente del grupo protector benciloxicarbo-
nilo que es eliminado en el tratamiento con ácido trifluo-
roacético. Los expertos en la materia reconocerán que gru-

pos protectores alternativos pueden ser usados de forma intercambiable pudiendo alterar las condiciones de desprotección.

La incorporación del segundo anillo de piperidina se lleva a cabo por aminación reductora de una N-acil 4-piperidona. La aminación reductora se desarrolla preferiblemente por combinación de una amina y un compuesto carbonilo en presencia de un hidruro metálico complejo como el borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, triacetoxiborohidruro de sodio o borano/piridina convenientemente a pH entre 1-7, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante como criba molecular o $Ti(IV)(O-i-Pr)_4$ para facilitar la formación del intermediario imina y a temperatura ambiente o con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, *pej.* en presencia de paladio/carbón, a una presión de hidrógeno de 1 a 5 bar, preferiblemente a temperaturas entre 20 °C y la temperatura de ebullición del solvente utilizado. Puede también resultar ventajosa la protección durante la reacción de los grupos reactivos mediante grupos protectores convencionales que serán escindidos de nuevo por métodos convencionales después de la reacción. Para una revisión de los métodos de aminación reductora han sido revisados: R. M. Hutchings y M. K. Hutchings *Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides* en *Comprehensive Organic Synthesis* col. 8, I. Fleming (Ed) Pergamon, Oxford 1991 pp. 47-54.

142

ESQUEMA 2



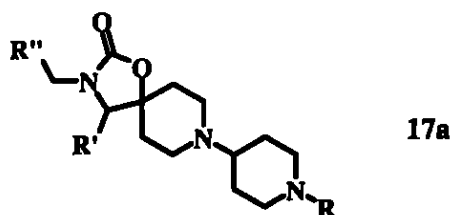
Para preparar librerías de compuestos, la disponibilidad de un intermediario avanzado que pueda ser reaccionado con variedad de fragmentos es con frecuencia ventajoso. De esta manera es presentado un esquema alternativo (Esquema 2) para la realización de la alquilación reductora de 14 con 10 (R = CBZ o Boc) aminación reductora y posterior desprotección del nitrógeno de la piperidina dando lugar a 17. La acilación de la amina libre mediante ácido 2,6-dimetilbenzoico da lugar a 16, sin embargo, puede apreciarse fácilmente que 17 puede ser acilado o alquilado con variedad de compuestos para dar una librería química con diversas funcionalidades en la piperidina la cual puede ser usada para la identificación y optimización de programas.

La amidación de 17 puede darse por medio de técnicas de formación de enlaces amida convencionales tales como la activación inicial de un ácido carboxílico ya sea como un cloruro de ácido o un anhídrido ácido. El ácido activado y la amina 17 pueden ser reaccionados en presencia de un exceso de una base adecuada, peji., Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y en un solvente ade-

146

143

cuado, pe. diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como solvente acompañante. Alternativamente un éster y una amina, o una sal metálica de los mismos, pueden reaccionar conjuntamente en presencia de una base, pe. trietilamina, y un catalizador opcional en un solvente como el diclorometano, etil acetato, THF o tolueno. En otra alternativa el ácido puede ser activado con hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WCDI), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAT) o 1-hidroxí-benzotriazol hidrato (HOBT), y reaccionado con la amina en presencia de una base, pe. trietilamina, en un solvente como THF, diclorometano o tolueno. Los expertos en la materia apreciarán la existencia de muchas alternativas a los reactivos identificados más arriba que son capaces de activar un ácido carboxílico de manera similar. Estas reacciones son típicamente llevadas a cabo a temperaturas moderadamente reducidas entre -10 a +10 °C y son típicamente completadas en varias horas. El producto se recupera por medios convencionales.



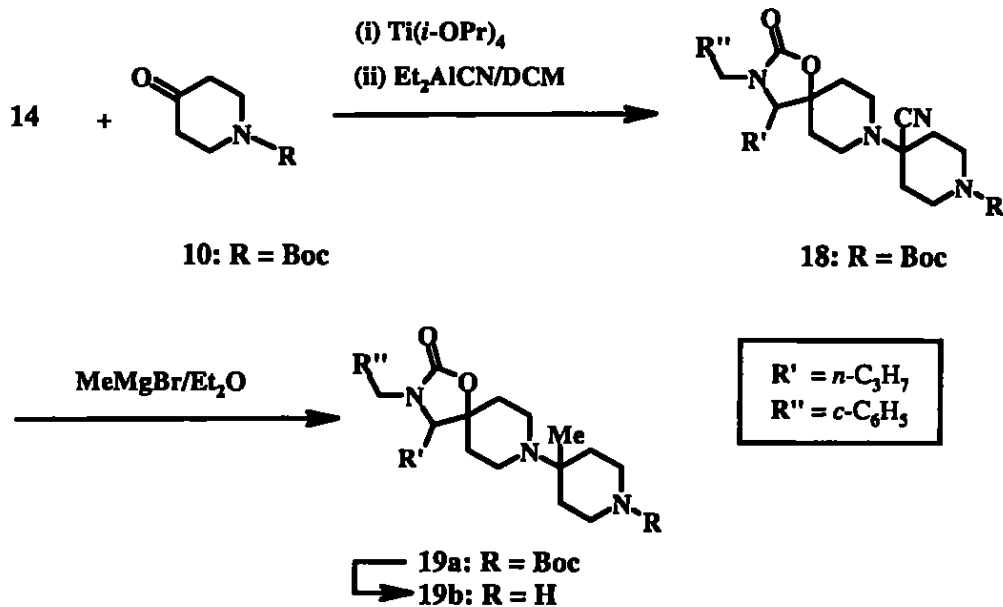
La amina secundaria 17 puede también ser convertida a sulfonamidas (17a; $R = SO_2Z^1$ en donde Z^1 es alquilo o arilo) tratando 17 con aril sulfonil cloruros bajo condiciones Schotten-Bauman. Las ureas y tioureas (17a; $R=CONR'R''$ o

142

CSNHR'R") son también accesibles a partir de 17. Los procedimientos para la preparación de ureas y tioureas se han descrito en (J. Barluenga et al. *Functions Containing a Thiocarbonil Group Bearing Two Heteroatoms Other than Halogen or a Chalcogen*, en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, vol. 6, Thomas L. Gilchrist (ed) Elsevier Science Ltd., Oxford UK). Los alquil o aril isotiocianatos reaccionan con amonio, aminas primarias y secundarias para dar, respectivamente, tioureas 1-sustituidas, 1,3-disustituidas y trisustituidas. Esta reacción generalmente resulta productiva cuando tiene lugar en solventes polares como dietil éter, etanol, agua y acetona que son los normalmente preferidos. Alternativamente una amina puede ser tratada con un fosgeno o un equivalente de fosgeno (pej. carbonil diimidazol) y dar lugar a un cloruro de aminocarbonilo que es tratado con amonio, aminas primarias o secundarias. Las Tioureas son preparadas por procedimientos análogos utilizando isotiocianatos o tiofosgeno un equivalente de los mismos.

20

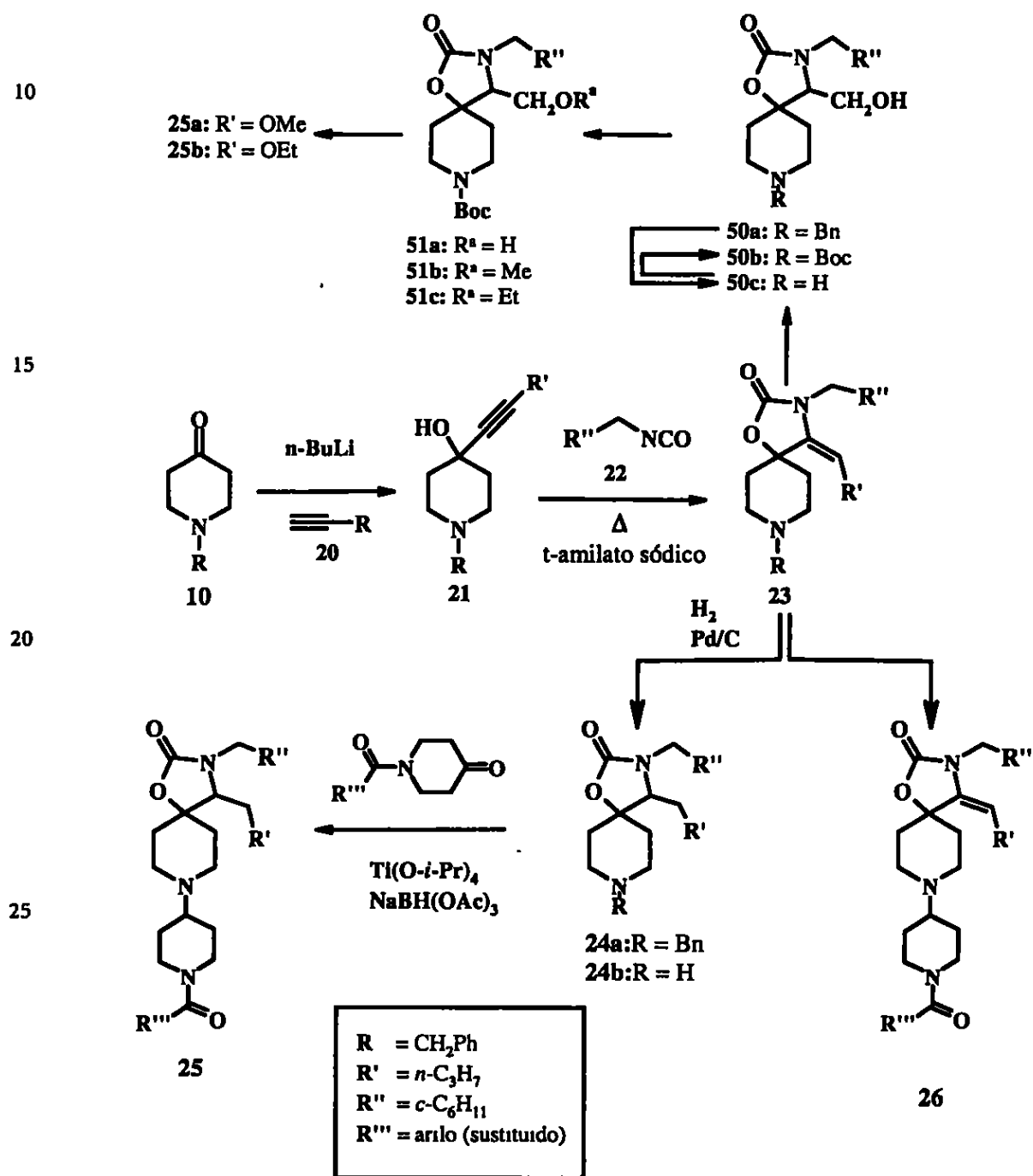
ESQUEMA 3



La introducción de un radical metilo en la posición 4 se logró por el tratamiento del amino nitrilo intermediario 18 del $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ condensación catalizada de 14 y N-BOC-4-oxopiperidina con cianuro de dietilaluminio y posteriormen-

5 te sustituyendo el nitrilo por metilbromuro de magnesio para dar lugar a 19 (A. Palani et al. *J. Med. Chem.* 2001 44(21):3339-42).

ESQUEMA 4



46

Compuestos de 4-alquilidenilo (23: R' = alquilo), 4-aralquilidenilo (23: R' = aralquilo), 4-heteroarilalquilidenilo (23: R' = heteroarilalquilo) y 4-heterocicloalquilidenilo (23: R' = heterociclilalquilo) pueden ser preparados explotando la susceptibilidad de los acetilenos al ataque nucleofílico por medio de nucleófilos de nitrógeno para dar lugar a compuestos de 4-alquilideno 23 (M. Kimura et al., *Tetrahedron Lett.* 1990 31(30):4887-4890; N. Shachat y J. J. Bagnell, Jr., *J. Org Chem.* 1963 28:991; S. J. Miller y R. Tanaka, *Nucleophilic Additions to Acetylenes in Selective Organic Transformations*, vol. 1, B. S. Thiagarajan (ed.) Wiley & Sons, New York, NY, 1970, p. 143) como se representa en el Esquema 4.

Los propargil carbinoles 21 son preparados por adición de aniones acetiluro a la N-bencil-4-piperidona. Los aniones acetiluro se preparan por tratamiento de un acetileno terminal con una base fuerte. Las bases fuertes típicas incluyen alquiles de litio, dialquilamidas de litio, hexanotildisilazano de litio, y hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar aprótico como THF, DME o dioxano a temperaturas entre -70 y 0 °C. La ciclación se puede llevar a cabo por tratamiento del propargil carbamato resultante con alcóxido de sodio en solventes alcohol para dar lugar a 23. Alternativamente, la ciclización puede inducirse con cloruro de cobre(I) y trietilamina en THF de reflujo.

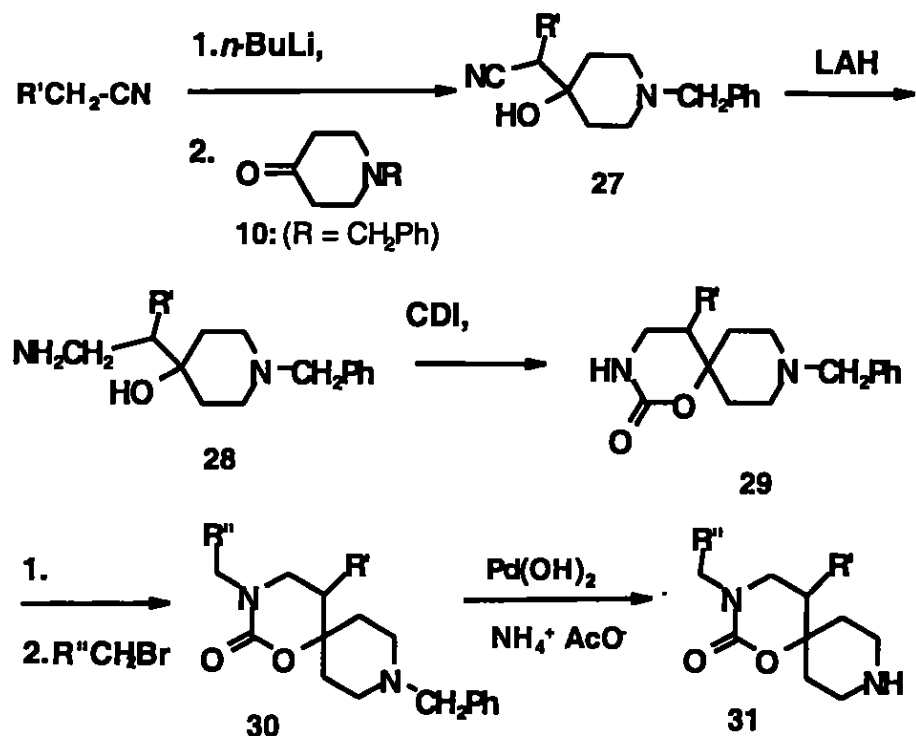
Las olefinas exocíclicas resultantes 23 (R = CH₂Ph) son relativamente resistentes a la hidrogenación bajo condicio-

150

147

nes moderadas permitiendo la eliminación selectiva del grupo bencilo protector para dar lugar a 23 (R = H) que puede ser convertido en compuestos de fórmula 26 por aminación reductiva como ha sido previamente descrito en los Esquemas 1 y 2. La hidrogenolisis a alta presión (1000 psi) reduce las *exo*-olefinas también eliminando el grupo protector bencilo para dar lugar a 24 el cual se convirtió en piperidinas 26 como se ha descrito previamente.

ESQUEMA 5



La acilación y alquilación de los nitrilos se consigue por medio de la desprotonación de un nitrilo con una base fuerte para formar los correspondientes carbaniones estabilizados de nitrilo. Las bases útiles para la formación de α -ciano carbaniones incluyen dialquil amidas de litio, hexametildisilazano de sodio, hidruro de sodio o potasio o amida de potasio. Las reacciones son realizadas en solven-

151

148

tes polares apróticos como THF, DME y dioxano. La reacción se realiza entre -20 y -78 °C. La adición del compuesto N-bencil piperidin-4-ona 10 ($R = CH_2Ph$) al carbanión derivado del pentano nitrilo da lugar a hidroxí nitrilo 27. (J. March, *Adv. Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1992, p. 468-474; S. Arseniyadis et al. *Org. Reactions* 1984 31:1-364; H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin Inc, Menlo Park, CA 1972, p. 546-550).

Los hidroxinitrilos pueden ser convertidos a aminoalcoholes mediante agentes reductores hidruros metálicos. (Véase, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Verlag Chemie, New York, NY 1989, p. 993) Los hidruros metálicos adecuados para la reducción de nitrilos incluyen el complejo diborano-THF, hidruro de litio y aluminio y el hidruro de diisobutilaluminio. Las reducciones de diborano son llevadas a cabo en solventes apróticos etéreos, especialmente THF. Las reducciones de hidruro de litio y aluminio pueden llevarse a cabo en THF o dietil éter. Las reducciones DIBAL son llevadas a cabo en tolueno o THF. DIBAL es disponible en forma de soluciones de tolueno.

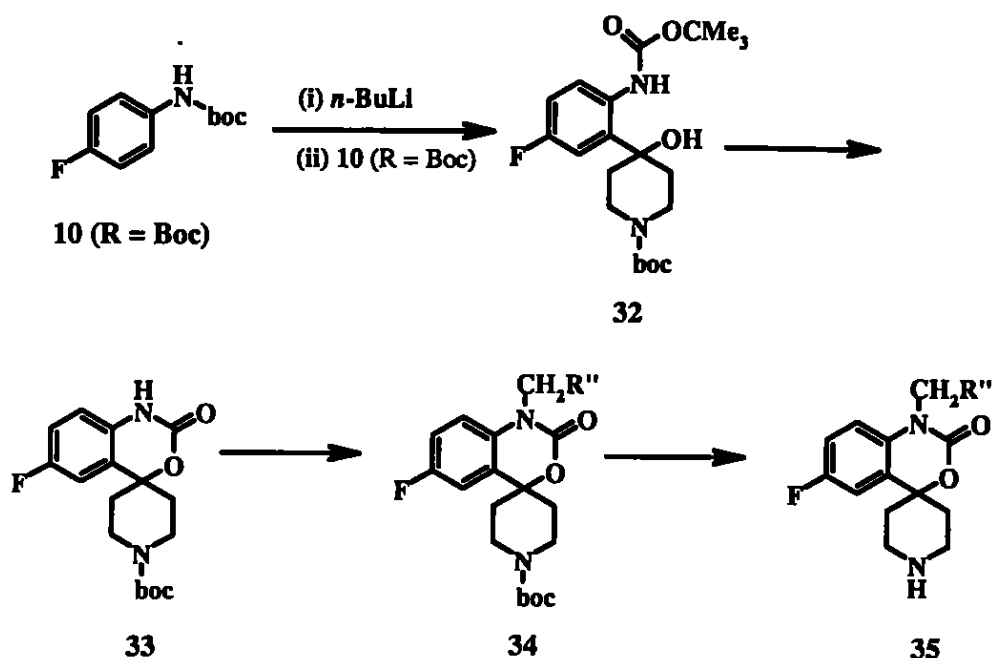
La ciclación intramolecular del aminoalcohol 30 con un fosgeno o un equivalente de fosgeno (pej., carbonil diimidazol) da lugar a carbamato 29. La reacción es llevada a cabo en un solvente aprótico en presencia de base triálquilamina a una temperatura entre 0-100° C.

El resto de la síntesis de los compuestos de 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona de la presente invención, incluyendo N-alquilación, desprotección de los pipe-

152

ridinil nitrógeno y aminación reductora con un N-derivado de 4-oxopiperidina adecuado, es llevada a cabo utilizando procesos análogos a los descritos en los Esquemas 1 y 2 para las 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-onas.

5 ESQUEMA 6



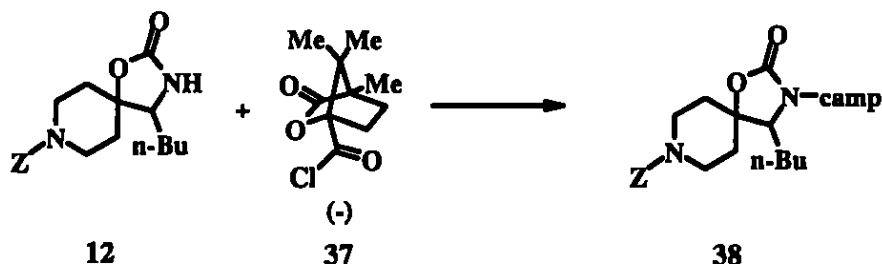
Los compuestos benzo-fusionados de la 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona son preparados a través del tratamiento del compuesto 10 α -aminoalcoxycarbonil arilo metala-
 10 6). El radical aminoalcoxycarbonilo dirige la metalación del anillo arilo regiospecíficamente al heteroátomo (para orto metalación análoga de compuestos aminoacil arilo ver, H. Takai et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1985 33(3):1129-39; W. Fuhrer y H. W. Geschwend, *J. Org. Chem.* 1979 44:113-36) pa-
 15 ra dar lugar a un compuesto alcoxycarbonil aminoalcohol intermedio que se cicla de forma espontánea para dar lugar a 4,4-disustituido 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

150

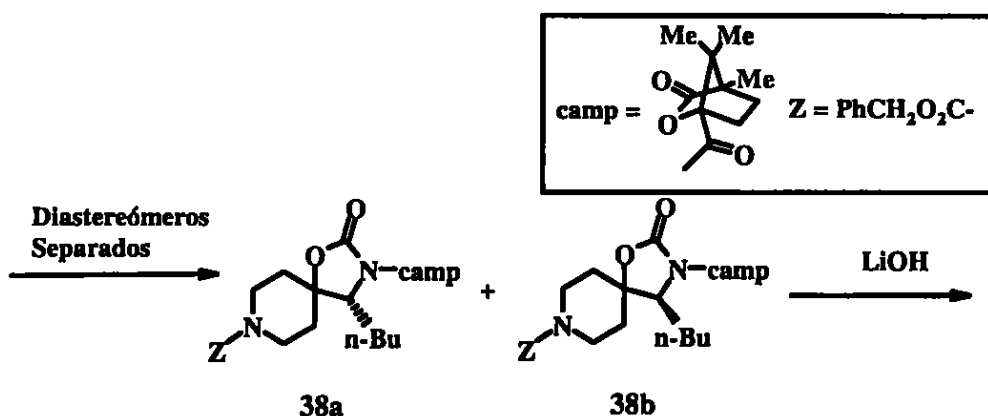
33. El resto de la síntesis de los compuestos benzo-
fusionados de la 1-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-2-ona
de la presente invención, incluyendo N-alquilación, despro-
tección de los piperidinil nitrógenos y alquilación reduc-
5 tora con un adecuada 4-oxopiperidina N-derivada 10, es lle-
vada a cabo utilizando procesos análogos a aquellos que se
describen en los esquemas 1 y 2 para las 1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4.5]decan-2-onas.

ESQUEMA 7

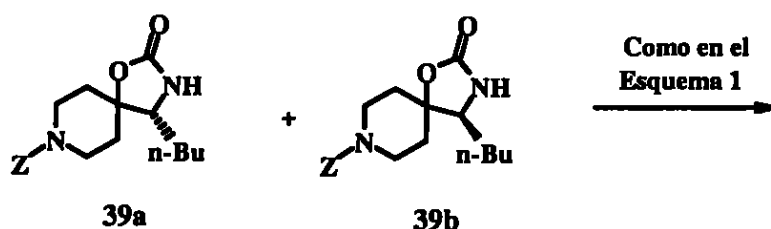
10



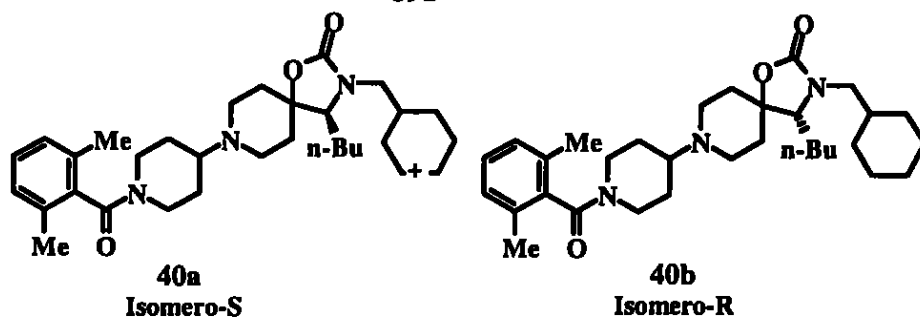
15



20



25



154

El 4-Butil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (12) contiene un carbono asimétrico y por lo tanto es una mezcla de dos enantiómeros. La separación de los diastereómeros se realizó por medio de la acilación de 12 con ácido (-)-camfánico y separando los diastereómeros resultantes 38a y 38b que exhiben diferentes propiedades físicas y pueden ser separados por métodos convencionales como la cromatografía en gel de sílice, la cristalización fraccionada, y la cromatografía líquida de alta presión (Esquema 7). Las amidas camfánicas diastereómeras fueron hidrolizadas con hidróxido de litio para dar lugar a 39a y 39b los cuales se obtuvieron como se ha descrito previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una amplia variedad de formas, vehículos y dosis de administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando son administrados por otras vías de administración incluyendo parenteral tópica continua (goteo intravenoso), intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (la cual puede incluir la penetración de un agente potenciador), bucal, nasal, inhalación y administración de supositorios, entre otras rutas de administración. La forma de administración preferida es generalmente oral utilizando un régimen de dosis diaria que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de aflicción y

755

152

la respuesta del paciente al principio activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes convencionales, vehículos, o diluyentes, pueden ser puestos en la forma de composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y las unidades de dosificación pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo proporcional al rango de dosis diaria proporcionada para ser empleada. Las composiciones farmacéuticas pueden ser empleadas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o bajo la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o bajo la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación típica puede contener de cerca del 5% a cerca del 95% de compuesto o compuestos activos (peso/peso). El término "preparación" o "forma de dosis" incluye tanto formulaciones líquidas como sólidas del compuesto activo y los expertos en la materia apreciarán que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis deseada así como de los parámetros farmacocinéticos.

156

El término "excipiente" como se usa aquí hace referencia al compuesto que es útil para la preparación de una composición farmacéutica, generalmente seguro, no tóxico ni biológicamente o de otra forma indeseable, y incluye excipientes que son aceptables para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. El término "excipiente" como se usa aquí incluye uno o mas excipientes.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, lubricantes, agentes suspensores, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos, o un material para el encapsulado. En los polvos, el vehículo es en general un sólido finamente molido que se mezcla con el componente activo finamente molido. En los comprimidos, el componente activo se encuentra generalmente mezclado, en proporción adecuada, con un vehículo que presente la capacidad de unión necesaria y se compacta con la forma y el tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, aunque no se limitan a los mismos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, ceras con bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones de formas sólidas pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizan-

WAL

tes, y similares.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para la administración por vía oral e incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, y suspensiones acuosas. Estas incluyen formas sólidas que se proporcionan para ser convertidas a formas líquidas poco tiempo antes de su administración. Las emulsiones pueden ser preparadas en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulgentes como la lecitina, el sorbitán monooleato, o la acacia. Las soluciones acuosas pueden ser preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, sabores, y agentes estabilizantes y espesantes. Las suspensiones acuosas pueden ser preparadas por la dispersión en agua del componente activo finamente molido con materiales viscosos, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, y otros agentes suspensores bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración parenteral (pej., por inyección, inyección en bolo o infusión continua) y puede ser presentada en forma de ampollas de dosis unitaria, jeringas previamente rellenas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse bajo la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleicos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de portadores oleicos o no acuosos, diluyentes,

158

solventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (pej., aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (pej., oleato de etilo), y pueden contener agentes formulatorios como conservantes, humectantes, emulgentes o suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para constitución con un vehículo adecuado antes del uso, pej., con agua estéril apirógena.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parches transdérmicos. Las pomadas y las cremas pueden, por ejemplo, ser formuladas con una base acuosa o oleica con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o oleica y, en general, también contienen uno o más agentes emulgentes, estabilizantes, dispersantes, suspensores, espesantes, y colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que contengan agentes activos en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contengan el ingrediente activo en una base inerte como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios que contengan el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración como supositorios. Una

159

cera con bajo punto de fusión, tal como una mezcla de ácidos grasos glicéridos o manteca de cacao es previamente fundida y el componente activo se dispersa en ella de forma homogénea, por ejemplo, removiendo. La mezcla homogénea
5 fundida es entonces depositada en moldes de tamaño conveniente, y se permite el enfriamiento para que solidifique.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración vaginal. Óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizadores que
10 tengan el ingrediente activo junto con los portadores adecuados en este tipo de aplicación.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la fosa nasal por
15 medios convencionales, por ejemplo, con cuentagotas, pipetas o atomizadores. Las formulaciones pueden ser suministradas en forma simple o multidosis. En el caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede ser conseguido mediante la administración de un volumen adecuado predeterminado de la
20 solución o suspensión. En el caso de los atomizadores, esto puede ser conseguido, por ejemplo, por medio de una bomba atomizadora para atomización con contador.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para administración con aerosol, particularmente
25 destinada al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto será generalmente una partícula de pequeño tamaño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede ser ob-

tenido por medios conocidos par tal finalidad, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener de forma conveniente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco administrada puede ser controlada por medio de una válvula con contador. Alternativamente los ingredientes activos pueden ser proporcionados en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base adecuada en polvo como lactosa, almidón, hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El polvo portador formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede ser presentada en forma de dosis únicas, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de pej., gelatina o envases del tipo blister de los cuales el polvo puede ser administrado por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden ser preparadas con cubiertas entéricas adaptadas para la liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en forma de mecanismos de liberación del fármaco de forma transdérmica o subcutánea. Estos mecanismos de liberación son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento estricto del tratamiento. Los compuestos en sistemas de liberación transdérmica son frecuentemente unidos a un sopor-

15A

te sólido adhesivo para la piel. El compuesto de interés puede también ser combinado con un potenciador de la penetración, pej., Azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida son insertados de forma subcutanea en la capa subdérmica por medio de cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, pej., silicona, o a un polímero biodegradable, pej., ácido poliláctico.

Formulaciones adecuadas con vehículos farmacéuticos, diluyentes y excipientes se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Los científicos habilidosos en formulación pueden modificar las formulaciones mostradas en la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta de administración en particular sin comprometer o inestabilizar la actividad terapéutica de las composiciones de la presente invención.

La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otros vehiculos, por ejemplo, puede ser fácilmente realizada a través de pequeñas modificaciones (formulación de sales, esterificación, etc.), las cuales son bien conocidas en este campo. Es también habitual modificar la ruta de administración y el regimen de dosis de un compuesto particular con la finalidad de dirigir la farmacocinética de los presentes compuestos hacia un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como

162

se usa aquí indica la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis será ajustada a los requerimientos del individuo en cada caso particular. Esta dosificación puede variar con amplios límites en función de numerosos factores como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que el paciente pueda estar siendo tratado, la ruta o forma de administración y las preferencias y experiencia del médico implicado. Para la administración oral, una dosificación diaria de entre cerca de 0,01 y cerca de 100 mg/kg de peso corporal por día debe de ser adecuado para la monoterapia y/o en terapia combinada. Una dosificación diaria preferida se encuentra entre alrededor de 0,1 y alrededor de 500 mg/kg de peso corporal, más preferible entre 0,1 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal y todavía mas preferible entre 1,0 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosificación se encontrará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosificación diaria puede ser administrada como una dosis simple o en dosis divididas, normalmente entre 1 y 5 dosis por día. Generalmente, el tratamiento se inicia a pequeñas dosis inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se incrementa por medio de pequeños incrementos hasta llegar al efecto óptimo para el paciente. Aquellos que habitualmente tratan las enfermedades que se encuentran descritas aquí serán capaces, sin excesiva experimentación y sin dependencia del conoci-

160

miento personal, la experiencia y las revelaciones de esta solicitud, de establecer cantidades terapéuticamente efectivas de la compuestos de la presente invención para una determinado enfermedad y un determinado paciente.

5 En realizaciones de la invención, el compuesto activo o sal puede ser administrado en combinación con otro agente antivírico, tal como un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa, otro inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa del
10 VIH. Cuando el compuesto activo o sus derivados o sales son administradas en combinación con otro agente antivírico la actividad puede ser incrementada por encima de la del compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o se-
15 cuencial respecto a la de los derivados de nucleósidos. "administración concurrente" como se usa aquí incluye la administración de agentes a la vez o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo se puede conseguir por medio de una formulación simple que
20 contenga dos o más ingredientes activos o por una administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo.

Debe de ser entendido que las referencias indicadas aquí sobre el tratamiento se extienden tanto a la profi-
25 laxis como al tratamiento de condiciones ya existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de humanos tanto como de otros animales. Además, el tratamiento de la infección por HIV, como se usa aquí, también in-

161

161

cluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición asociada o mediada por la infección por HIV, o los síntomas clínicos de la misma.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran preferi-
5 blemente bajo la forma de dosis unitarias. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, así co-
10 mo comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, o pastilla, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas envasadas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser
15 hechos por una variedad de métodos descritos en los esquemas sintéticos ilustrativos mostrados y descritos más abajo. Los materiales de inicio y los reactivos utilizados para la preparación de estos compuestos son disponibles a partir de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical
20 Co., o se pueden preparar por métodos conocidos por los entendidos en la materia siguiendo procedimientos mostrados en referencias como *Fieser and Fieser's Reagents of Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición Wiley-VCH, New York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B.
25 Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehen-*

162

162

ve *Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees
(Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reac-*
tions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los
siguientes esquemas de reacción sintética son simplemente
5 ilustrativos de algunos métodos por medio de los cuales los
compuestos de la presente invención pueden ser sintetiza-
dos, y varias modificaciones de estos esquemas de reacción
sintética pueden realizarse y serán sugeridos a los exper-
tos en la materia que se refieran a la revelación contenida
10 en esta Solicitud.

Los materiales iniciales y los intermediarios de los
esquemas de reacción sintética pueden ser aislados y puri-
ficados si así se desea por medio de técnicas convenciona-
les, que incluyen aunque no se limitan a las mismas, fil-
15 tración, destilación, cristalización, cromatografía, y si-
milares. Tales materiales pueden ser caracterizados utili-
zando medios convencionales, incluyendo constantes físicas
y datos de espectro.

A menos que se especifique lo contrario, las reaccio-
20 nes que se describen aquí son preferiblemente llevadas a
cabo en una atmósfera inerte a presión atmosférica a un
rango de temperatura de reacción entre cerca de -78 °C y
cerca de 150 °C, más preferiblemente de cerca de 0°C hasta
cerca de 125 °C, y más preferiblemente y de forma convenien-
25 te a temperatura ambiente, pej., alrededor de 20 °C.

Algunos de los compuestos en los siguientes esquemas
pueden ser representados con sustituyentes generalizados;
sin embargo, los expertos en la materia apreciarán de forma

~~166~~

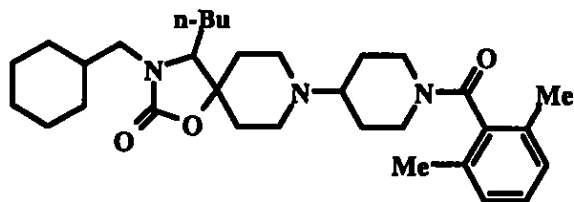
163

inmediata que la naturaleza de los grupos R puede ser variada para dar lugar a varios compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y condiciones alternativas son bien conocidas.

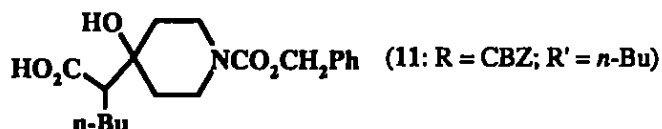
5 Los siguientes ejemplos (*infra*) son dados para que los expertos en la materia puedan comprender de forma clara y practicar la presente invención. No deben de ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, son simplemente ilustrativos y representativos del mismo.

10 **EJEMPLO 1**

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-onā (I-1)



Paso 1: 4-(1-Carboxi-pentil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo

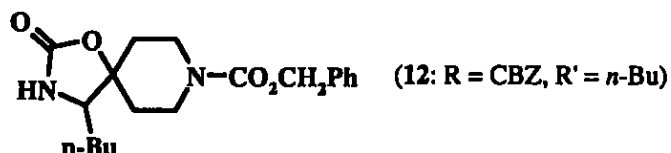


15 A una solución de 15 mL (124 mmol) de diisopropil amina en 90 mL de THF anhidro a -40°C se añadió gota a gota 45 mL (113 mmol) de n-butil litio (2,5 M en hexanos) La mezcla de reacción se atemperó a 0°C. Una solución de 6,7 mL (62,1 mmol) de ácido hexanoico en 60 mL de THF anhidro se añadió
20 gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 20 m. adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Una solución de 15 g (64,3 mmol) de 4-oxo-1-piperidina-

164

carboxilato de bencilo en 60 mL de THF anhidro se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se atemperó lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se trató mediante adición de 25 mL de agua. La mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 6N. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. Se añadió tolueno al aceite pálido, amarillento y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 21,5g (99%) de 4-(1-carboxi-pentil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo: ms $[M]^+ = 350$.

Paso 2: 4-butil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5] decano-8-carboxilato de bencilo

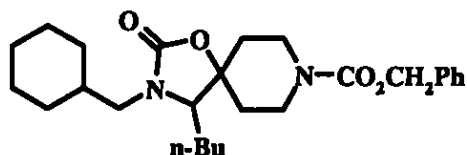


A una solución de 27g de 4-(1-carboxi-pentil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo (61,5 mmol) en 500 ml de tolueno se añadió secuencialmente 20,4 mL de TEA (68,5 mmol) y 14,8 mL de difenil fosforil azida (68,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con HCl 1 N, dos veces con bicarbonato sódico saturado, y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromato-

165

grafía flash en gel de sílice (1:5 EtOAc:DCM) para proporcionar 16,2 g (75%) de 4-butil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo: ms $[M]^+ = 347$.

Paso 3: 4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo



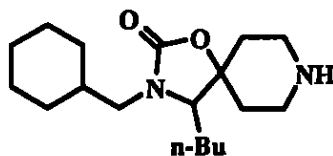
(13. R = CBZ; R' = *n*-Bu; R'' = *c*-C₃H₁₁)

A una solución de 5,0 g de 4-butil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (14,4 mmol) en 50 mL de DMF se añadió 994 mg de hidruro sódico (21,6 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos y 2,2 mL de bromuro de ciclohexilmetilo (15,8 mmol) entonces se añadieron. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante tres h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 500 mL de EtOAc y se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de elución (10% a 15% EtOAc/DCM) para proporcionar 4,1g (65%) de 4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo: ms $[M]^+ = 443$.

Paso 4: 4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-2-ona

169

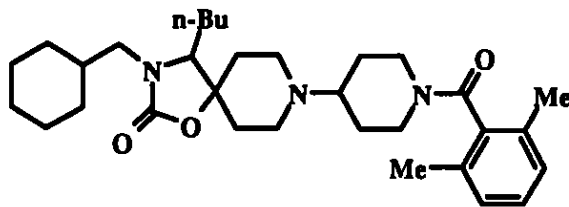
166



(14: R' = *n*-Bu; R'' = *c*-C₅H₁₁)

Paladio en carbón activado (10 mol%; 10% en peso, base seca, tipo Degussa) se suspendió en una solución de 2,07 g (4,7 mmol) del 4-butil-3-ciclohexilmetil-2-ox-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo y 50 mL de EtOH. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La solución se filtró a través de un filtro de CELITE® para eliminar el catalizador. La evaporación de EtOH bajo presión reducida proporcionó 1,4 g (95%) de 4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona: ms [M]⁺ = 309.

Paso 5: 4-butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetilbenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona



A una solución de 0,75 g (2,4 mmol) de 14 (R = *n*-Bu; R'' = *c*-C₅H₁₁) y 0,59 g (2,55 mmol) de 15 en 30 mL de dicloroetano se añadió 1,0 mL (3,4 mmol) de isopropóxido de titanio (IV). La mezcla de reacción se agitó a TA. Tras 16 h se añadió 0,77g (3,85 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico se añadió y se agitó continuamente a TA. Tras 4 h se añadió CELITE® y 15 mL de 2N NaOH se añadieron. La mezcla se agitó a TA. Tras 0,5 h, el CELITE® se filtró y se lavó con

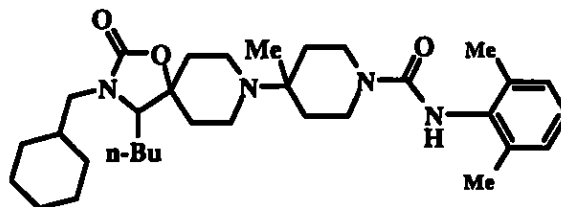
170

167

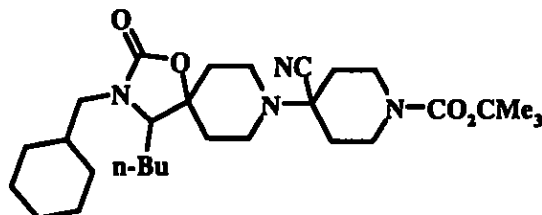
diclorometano y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash y se eluyó con un gradiente (50% acetato de etilo/hexano, acetato de etilo, 5% alcohol metílico/acetato de etilo/0,4% hidróxido amónico) para proporcionar 0,7 g (56%) de I-1 en forma de espuma de color blanco.

EJEMPLO 2

(2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 4-(4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico (I-80)



paso 1: 4-(4-Butil)-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (18: R= Boc; R'= n-Bu; R''= c-C₅H₁₁)

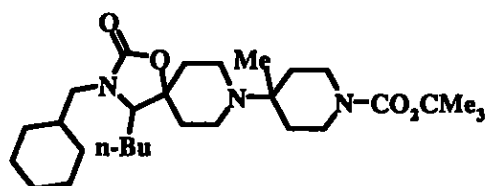


A una solución de 14 (R'= n-Bu; R''= c-C₅H₁₁; 2,46 mmol) en 60 mL de diclorometano se añadió N-Boc-4-piperidona, (10: R= Boc; 515 mg; 2,58 mmol) a TA. La reacción agitada se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 m. Ti(IV)(O-i-Pr)₄ (1 mL; 3,44 mmol) se añadió a la reacción y la mezcla se agitó a TA durante 12 h y entonces se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó en-

171

friar a temperatura ambiente y se añadió dietilaluminio-
cianuro (3,8 mL; 3,87 mmol) y se continuó agitando durante
otros 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de
diclorometano y se añadieron unas pocas gotas de NaOH 1N
5 hasta que los granulados de aluminio se pudieron eliminar
por filtración a través de CELITE®. La fase orgánica se ex-
trajo al vacío y el residuo se purificó en cromatografía
flash, en gel de sílice (50% EtOAc/hexano para proporcionar
el compuesto del título (933 mg; 78% teórico).

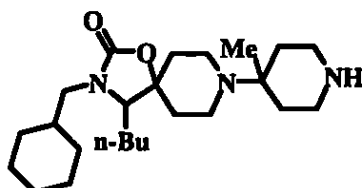
10 Paso 2: 4-(4-butyl-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-
diazaspiro[4,5]dec-8-il)-4-metil-piperidina-1-carboxilato
de terc-butilo (19: R= Boc; R'= n-Bu; R''= c-C₅H₁₁)



A una solución de 4-(4-butyl-(3-ciclohexilmetil-2-oxo-
1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)-4-ciano-piperidina-1-
15 carboxilato de terc-butilo (18: R= Boc; R'= n-Bu; R''= c-
C₅H₁₁; 700 mg; 1,35 mmol) en 25 mL de THF bajo una atmósfera
de nitrógeno se añadió con metil-magnesio-bromuro, (1,3 mL;
4,06 mmol; 3,0M solución en Et₂O) a TA. La mezcla de reac-
ción se agitó durante 24 h. La reacción se trató mediante
20 la adición de agua y EtOAc (1:1; 100 mL) y se filtró a tra-
vés de CELITE®. La fase orgánica se separó y se secó con
sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para
proporcionar 545 mg (79%) de 19 (R= Boc; R'= n-Bu; R''= c-
C₅H₁₁): ms [M]⁺= 506.

169

Paso 3: 4-butil-3-ciclohexil-metil-8-(4-metil-piperidin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona **19b** (R= n-Bu; R"= c-C₅H₁₁)



A una solución de 4-(4-butyl-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**19a**: R= n-Bu; R"= c-C₅H₁₁; 545 mg; 1,07 mmol) en 20 mL de diclorometano se añadió 1 mL de THFA a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 h., entonces se agitó durante 24 h. a temperatura ambiente. La solución de diclorometano se lavó con NaOH 1N y agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 300 mg (80% teoría) de **19b** (R= n-Bu; R"= c-C₅H₁₁); ms [M]⁺= 406.

paso 4: (2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico (**I-80**)

Una mezcla de ácido 2,6-dimetilbenzoico (333 mg, 1,47 mmol), HOBT (225 mg, 1,66 mmol) y PS-carbodiimida (610 mg, 196 mmol) en 20 mL de 10% DMF/diclorometano) se agitó a TA. Tras 16 h, una solución de **19b** (400 mg, 0,98 mmol; R= n-Bu; R"= c-C₅H₁₁) en 20 mL de DCM se añadió. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla resultante se filtró a través de CELITE® y se lavó con 10%DMF/DCM. El fil-

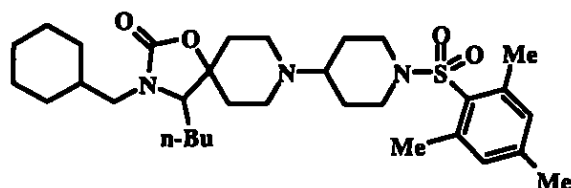
173

17

trado se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (25% MeOH/EtOAc) y la amina resultante se convirtió en la correspondiente sal del ácido clorhídrico con HCl/Et₂O para proporcionar **I-80** (34,5 mg; 6% teoría); ms [M+H]⁺= 538.

EJEMPLO 3

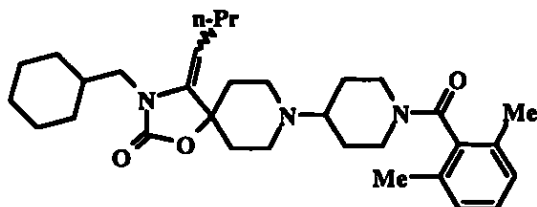
8-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona (**I-71**)



A una solución de **19b** (R= *n*-Bu; R''= *c*-C₅H₁₁; 1,0g; 2,24 mmol), TEA (0,311 mL; 0,226 g; 2,24 mmol) y 25 mL de Et₂O se añadió 1,79 g de cloruro de toluenosulfonilo (9,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El cloruro de trietilamonio sólido se filtró y los disolventes volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y NaOH 1N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó para proporcionar **I-71**. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice.

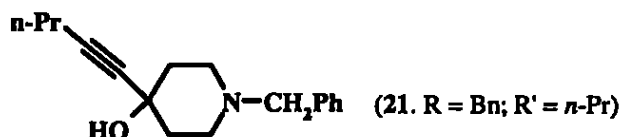
EJEMPLO 4

4-Butilideno-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetilbenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona (**I-14**)



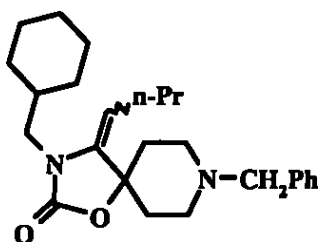
17A

Paso 1: 1-Bencil-4-pent-1-inil-piperidin-4-ol



A una solución de 5,47 g (80,3 mmol) de 1-pentino en 65 mL de THF a -78°C se añadieron 32,1 ml de n-butil litio (80,3 mmol; 2,5M en hexanos). Tras completar la adición la
5 mezcla de reacción se atemperó a 0°C y una solución de 8,44 g (44,6 mmol) de 1-bencil-4-piperidona y 40 mL de THF se añadió gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 17 h, la reacción se trató mediante la adición de cloruro amónico saturado y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para obtener un aceite de color oro rojizo. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en
15 gel de sílice (EtOAc/hexano 1:1 65:35). El aceite de color oro pálido se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 8,91 g (78%) de 1-bencil-4-pentinil-4-piperidinol: ms (ESI) $[M+H]^+ = 258$.

20 Paso 2: 8-Bencil-4-butilidene-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

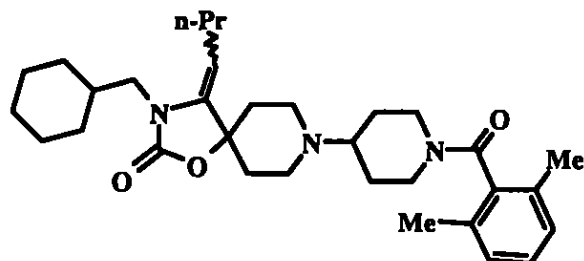


(23: R = Bn; R' = n-Pr; R'' = c-C₆H₁₁)

172

A una solución de 21(R= Bn; R'= n-Pr; 1,43 g (5,56 mmol) en 25 mL de tolueno se añadió 9,8 mL de t-amilato potásico (16,68 mmol; 1,7 M en tolueno). La mezcla se calentó a 50°C y una solución de 851 mg (6,11 mmol) de ciclohexilmetilisocianato (*J. Med. Chem.* 1996 39:1157-1163) en 6 mL de tolueno se añadió. La reacción se calentó a 70°C durante 17 h, se trató con cloruro amónico saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hexano 25:75) para proporcionar 190 mg (9%) de 23 (R= Bn; R'= n-Pr; R''= c-C₅H₁₁) en forma de un aceite de color amarillo pálido inestable: ms (ESI) [M+H]⁺= 397.

Paso 3: 4-butilideno-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona (I-14)



La eliminación del grupo protector bencilo a partir de 23 (R= Bn; R'= n-Pr; R''= c-C₅H₁₁) se consiguió mediante la hidrogenólisis catalítica en presencia de 20% Pd(OH)₂/C y EtOH a alrededor de 40 psi. El paso final se llevó a cabo tal como se describe en el paso 5 del Ejemplo 1. El compuesto del título (I-14) se obtuvo en forma de un cristal

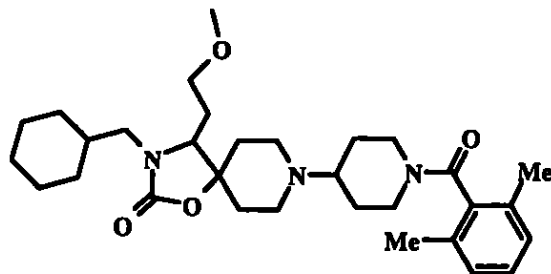
176

173

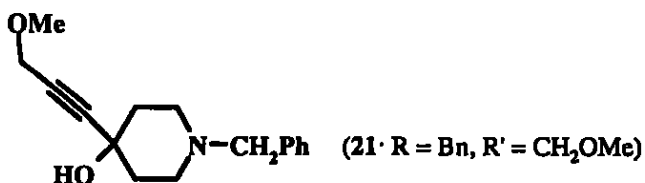
transparente (3%): MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 522.

EJEMPLO 5

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-
5 espiro[4,5]decan-2-ona (I-12)



Paso 1: 1-Bencil-4-(3-metoxi-prop-1-inil)- piperidin-
4-ol



A una solución de 4,67 g (66,6 mmol) de 3-metoxipropino en 50 mL THF a -78° C se añadió 26,7 mL de n-butil litio (66,6 mmol; 2,5M en hexanos). Tras completar la
10 adición, la mezcla de reacción se atemperó a 0°C y una solución de 7,01 g (37,0 mmol) de 1-bencil-4-piperidona y 35 mL de THF se añadieron gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 18 h, la reacción se trató con cloruro amónico
15 saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se lavó con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera. El EtOAc se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite de color oro rojizo. El producto bruto
20

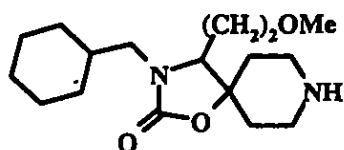
~~173~~

se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (8:2). El aceite de color oro se secó para dar 8,30 g (86%) de **21** (R= Bn; R'= CH₂OMe): ms (ESI) [M + H]⁺ = 260.

5 Paso 2: 8-Bencil-3-ciclohexilmetil-4-[2-metoxi-et-(Z)-ilideno]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

A una solución de 220 mg (0,85 mmol) de **21** (R= Bn; R'= CH₂OMe) disuelta en 10 mL de tolueno se añadió 1,2 mL de t-amilato potásico (1,88 mmol; 1,7 M en tolueno). La mezcla
10 se calentó a 75°C y se añadió una solución de ciclohexilmetilisocianato (**22**: R= c-C₅H₁₁; 186 mg; 1,88 mmol) en 3 mL de tolueno. La reacción se calentó a 75°C durante 17 h, se trató con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las
15 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó al vacío para proporcionar un aceite de color oro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con un gradiente EtOAc/hexanos (1:1→7:3) para proporcionar
20 100 mg (29%) de **23** (R= Bn; R'= CH₂OMe; R''= c-C₅H₁₁) en forma de aceite de color amarillo pálido: ms (ESI) [M + H]⁺ = 399.

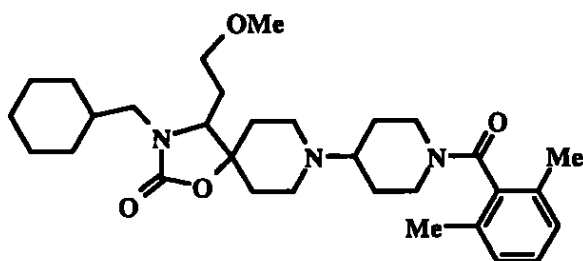
Paso 3: 3-Ciclohexilmetil-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona



(**24**: R' = CH₂OMe, R'' = c-C₅H₁₁)

A una solución de 500 mg (1,25 mmol) de 21 (R= Bn; R'= CH₂OMe) en 15 mL de EtOH se añadieron 200 mg de 20% Pd(OH)₂ en carbono y 5 gotas de HClO₄. La mezcla se presurizó a 1000 psi de H₂ en una bomba de reactor de acero y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se filtró sobre CELITE® y el sedimento del filtró se lavó con EtOH. El filtrado se evaporó al vacío y se particionó el residuo entre 1M NaOH y EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar 268 mg (69% teoría) de 24 (R'= CH₂OMe; R''= c-C₅H₁₁) en forma de aceite de color amarillo: ms (ESI) [M+H]⁺= 311.

Paso 4: 3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

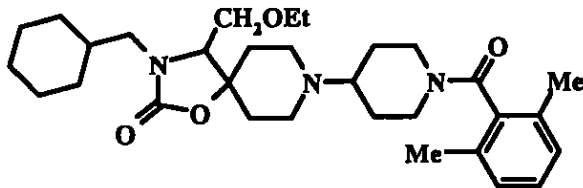


(25 R' = CH₂OMe; R'' = c-C₅H₁₁, R''' = 2,6-di-Me-benzoyl)

La aminación reductora se llevó a cabo tal como se describe en el paso 5 del ejemplo 1. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/etanol (45:2→45:4) para proporcionar 46 mg (10% teoría) de I-12 en forma de un cristal transparente: ms (ESI) (M+H)⁺= 526.

EJEMPLO 6

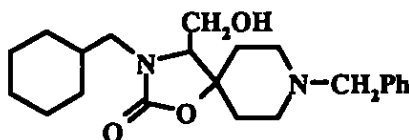
3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-4-etoximetil-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona (I-11)



5 Paso 1: 8-bencil-3-ciclohexilmetil-4-metileno-1-oxa-
3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona

El compuesto del título se preparó en un rendimiento
del 57% usando un procedimiento descrito en el paso 2 del
ejemplo 3 pero sustituyendo el 1-bencil-4-etinil-piperidin-
10 4-ol (21: R= Bn; R'= H; J.J.DeVoss, *J.Med.Chem.* 1994
37(5):665) por 1-bencil-4-pent-1-inil-piperidin-4-ol. El
producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo
con EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar 23 (R= Bn; R'= H;
R''= c-C₅H₁₁) en forma de jarabe de color amarillo: ms (ESI)
15 [M + H]⁺ = 355.

Paso 2: 8-Bencil-3-ciclohexilmetil-4-hidroximetil-1-
oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona



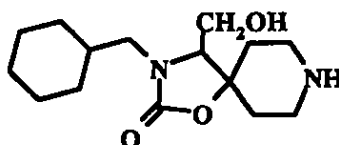
(50a R = Bn; R' = OH; R'' = c-C₅H₁₁)

A una solución de 2,0 g (5,64 mmol) de 23 (R= Bn; R'= H;
R''= c-C₅H₁₁) en 100 mL de THF se añadió 2,75 g (11,28
20 mmol) de 9-BBN y la reacción se sometió a reflujo durante 2
h. La reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 30 ml de NaOH

177

1M seguido de una adición lenta de 40 mL de 30% H₂O₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se puso en una mezcla de hielo y agua y se trató con 1M Na₂SO₃. La mezcla bruta se diluyó con EtOAc y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 1M Na₂SO₃, entonces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillento. El producto bruto se purificó por gel cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (85:15) seguido de cloruro de metileno/metanol (9:1) para proporcionar 2,9 g de **50a impuro** (R"= c-C₅H₁₁) en forma de un jarabe espeso de color oro: ms (ESI) (M+H)⁺= 373.

Paso 3: 3-Ciclohexilmetil-4-hidroximetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

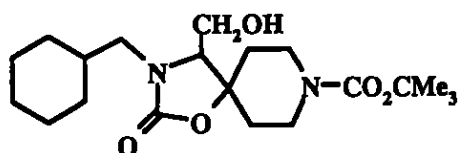


(50c: R = H; R" = c-C₅H₁₁)

A una solución de **24a** (R= Bn; R'= OH; R"= c-C₅H₁₁; 2,0 g (5,37 mmol) en 20 mL de EtOH se añadió 200 mg de 20% Pd(OH)₂ en carbono. La mezcla se agitó bajo la presión de un globo de H₂ a temperatura ambiente durante 3,5 d. La reacción se filtró a través de celite® y el sedimento del filtro se lavó con EtOH. El disolvente se evaporó al vacío y residuo secado para dar 1,52 g (100%) de **50c** (R"= c-C₅H₁₁) en forma de un jarabe de color amarillo: ms (ESI) (M+H)⁺= 283.

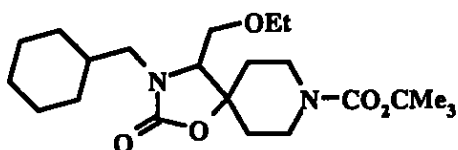
181

Paso 4: 3-ciclohexilmetil-4-hidroximetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de **50c** ($R'' = c-C_5H_{11}$; 1,52 g; 5,37 mmol) en 20 mL de MeOH y 10 mL de NaOH 1M se añadió $(Boc)_2O$ (1,17 g; 5,37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La reacción se redujo en volumen y se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo en fase acuosa dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (1:1→7:3) para dar 650 mg (32%) de **50b** ($R'' = c-C_5H_{11}$) en forma de un vidrio incoloro: ms (ESI) $(M + H)^+ = 383$.

Paso 5: 3-Ciclohexilmetil-4-etoximetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de terc-butilo

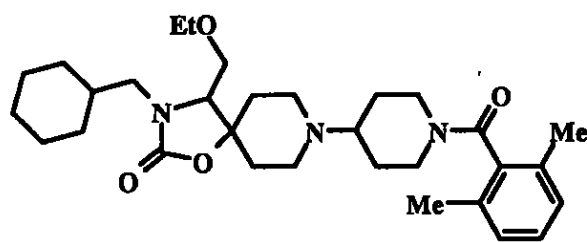


A una suspensión de NaH (25 mg; 0,62 mmol; 60% NaH en aceite mineral) en 5 mL de THF se añadió una solución de **50b** ($R'' = c-C_5H_{11}$; 217 mg; 0,57 mmol) y 10 mL de THF. Tras 15 minutos, se añadió yoduro de etilo (97 mg; 0,62 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 d. La

174

reacción se trató con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar 157 mg (67%) de 51c (R"= c-C₅H₁₁) en forma de un cristal incoloro: ms (ESI) (M +H)⁺= 411.

Paso 6: 3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-etoximetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona



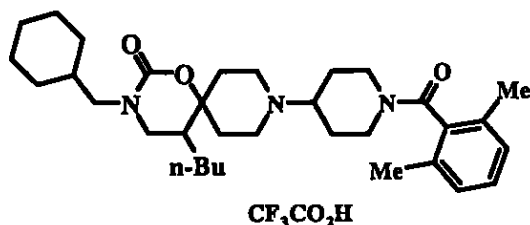
3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-etoximetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona (I-11) se obtuvo de 51c c-C₅H₁₁) utilizando los procedimientos del paso 3 del ejemplo 2 y el paso 5 del ejemplo 1. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/MeOH (90:1→90:4) para proporcionar 189 mg (95% teoría) de I-11 en forma de un aceite incoloro: ms (ESI) (M +H)⁺= 526.

183

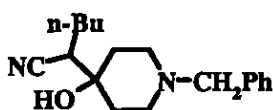
180

EJEMPLO 7

5-butil-3-ciclohexilmetil-9-(2,6-dimetil-benzoil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona (I-76)

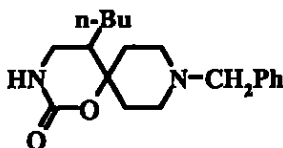


Paso 1: 2-(1-Bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-hexano-5 nitrilo



A una solución de 10g, 12,4 mmol de hexanonitrilo en 100 mL de THF a -78°C se añadió *n*-BuLi (41,2 mL, 103 mmol de 2,5M en hexano) gota a gota durante 10 m. Tras 4 h la reacción se puso en una mezcla de NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, los extractos combinados de EtOAc se lavaron con salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de (10-50% EtOAc/hexano) para proporcionar 15,7g de **27** ($\text{R}' = \text{n-Bu}$) en forma de aceite de color naranja (53% teoría).

Paso 2: 9-bencil-5-butil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona



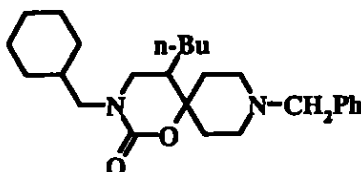
A una solución enfriada en hielo de 10g, 34,9 mmol **27**

184

(R' = n-Bu) en 100 mL de THF se añadió hidruro de aluminio litio (52,4 mL; 52,4 mmol; 1,0 M LAH en THF). Tras 1h la reacción se trata mediante la adición de 2 mL de agua, 2 mL de NaOH 2N y 6 mL de agua con agitación. La reacción se agitó durante 30 m entonces se filtró y el filtrado se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se recogió en 60 mL de THF y se añadió carbonildiimidazol (17 g, 104,7 mmol). Tras agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se puso en salmuera, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente (50% EtOAc/hexano a 1% MeOH/EtOAc) para proporcionar 2,3 g de 29 puro (R' = Bu) junto con 9g. de producto parcialmente purificado.

Paso 3

9-Bencil-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

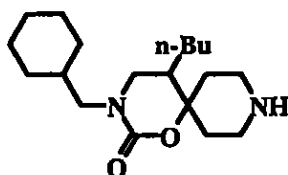


A una solución de 27 (R' = n-Bu; 1,8g, 19 mmol) en 30 mL de NMP se añadió NaH (0,27 g, 6,8 mmol). La reacción se agitó a TA. Tras 30 minutos, el bromuro de ciclohexilmetilo se añadió (1,2 mL, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h, se enfrió a TA y la mezcla de reacción se puso en salmuera. La fase orgánica se separó, se

182

secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente (10-50% acetona/hexano) para proporcionar **30** ($R' = n\text{-Bu}$; $R'' = c\text{-C}_5\text{H}_{11}$; 1,5 g; 65% teoría).

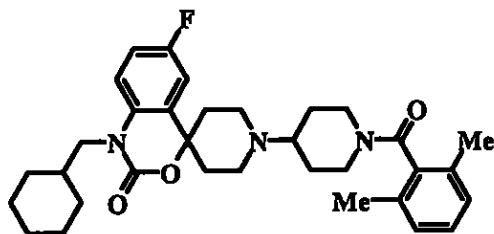
5 Paso 4: 5-Butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona



Una mezcla de **30** ($R' = n\text{-Bu}$; $R'' = c\text{-C}_5\text{H}_{11}$; 1,5 g, 3,6 mmol), 0,24 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ y 2 formiato de amonio (3 g, 36,4 mmol) en 30 mL de EtOH se calentó a reflujo. Tras 3 h, 10 mL de hidróxido amónico acuoso 10% se añadió y la mezcla se recalentó a reflujo. Tras 1h, La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE®, se lavó con EtOH, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente (EtOAc a 20% MeOH/EtOAc conteniendo 0,4% NH_4OH) para proporcionar **30** ($R' = n\text{-Bu}$; $R'' = c\text{-C}_5\text{H}_{11}$; 0,92g, 79% teoría) en forma de un aceite transparente.

El producto final I-76 se prepare por tratamiento de la piperidina **30** ($R' = n\text{-Bu}$; $R'' = c\text{-C}_5\text{H}_{11}$) tal como se describe en el paso 5 del Ejemplo 1.

EJEMPLO 8



(I-414)

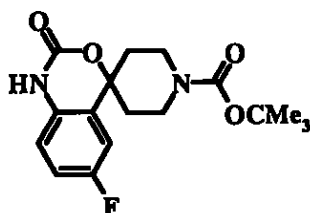
186

183

Paso 1 (4-fluoro-fenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 25 mL de p-fluoroanilina (264 mmol) en 400 mL de THF anhidro se añadió 59,3 g de di-terc-butil dicarbonato (272 mmol) en tres porciones. La mezcla de re-
 5 acción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 300 mL de EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl 2N y salmuera,
 10 se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido se recrystalizó a partir de hexanos hirviendo para proporcionar 47,4 g (85% teoría) de (4-fluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (10): ms M^+ = 212.

Paso 2: espiro[6-fluoro-4H-3,1-benzoxazina-4,4'-
 15 piperidin]-2(1H)-ona-carbamato de terc-butilo



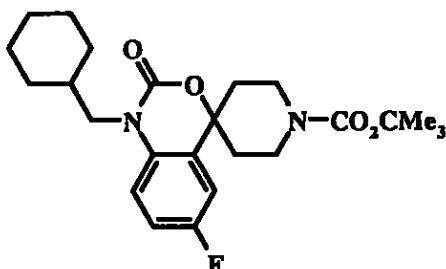
A una solución de (4-fluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (16,0g; 75,8 mmol) en 300 mL de THF anhidro a -78°C se añadió gota a gota terc-butil litio a una tasa suficiente para mantener la temperatura interna por debajo de -75°C.
 20 La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 m. adicionales. La mezcla de reacción se atemperó a -25°C y se agitó durante dos h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78°C y una solución de 15,1 g de 4-oxo-piperidina-1-carboxilato (75,8 mmol) en 160 mL de THF anhidro se añadió

184

gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante cuatro h. Una solución de 1 mL de terc-butóxido potásico (1,0 M en tetrahidrofurano) se añadió. La mezcla de reacción se dejó atemperar a TA lentamente durante un periodo de 18 h. La mezcla bruta se diluyó con 300 mL de Et_2O y la fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl 2N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar 10,61 g (42%) de espiro[4H-3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona-BOC (33) en forma de un sólido: $m_s M^+ = 337$.

Paso 3: 4-ciclohexilmetil-espiro[6-fluoro-4H-3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona-carbamato de terc-butilo

A una solución de 2,0 g de 33 (5,9 mmol) en 40 mL de

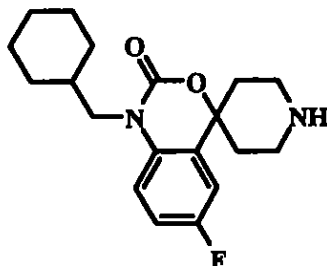


DMF se añadió 492 mg de hidruro sódico (10,7 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante una h y 1,86 mL de bromuro de ciclohexilmetilo (13,3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 mL de agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromato-

185

grafía flash en gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) para proporcionar 1,21 g (47%) de **34** ($R'' = c-C_5H_{11}$): ms $M^+ = 433$.

Paso 4: 3-ciclohexilmetil-espiro[4H-3,1-6-fluorobenzo-
xazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



5 A una solución de 1,2g de **34** ($R'' = c-C_5H_{11}$; 2,8 mmol) en
10 mL de diclorometano se añadió 10 mL de THFA. La mezcla
de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno duran-
te 18 horas. El disolvente se extrajo bajo presión reducida
para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético de **35**
10 ($R'' = c-C_5H_{11}$). La sal de trifluoroacetato se disolvió en 20
mL de diclorometano y 20 mL de bicarbonato sódico acuoso
saturado se añadieron. La mezcla de reacción se agitó du-
rante 20 m tras los que 40 mL de diclorometano se añadió.
La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con
15 diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron
sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para pro-
porcionar 918 mg (99%) de **35** ($R'' = c-C_5H_{11}$): ms $M^+ = 333$.

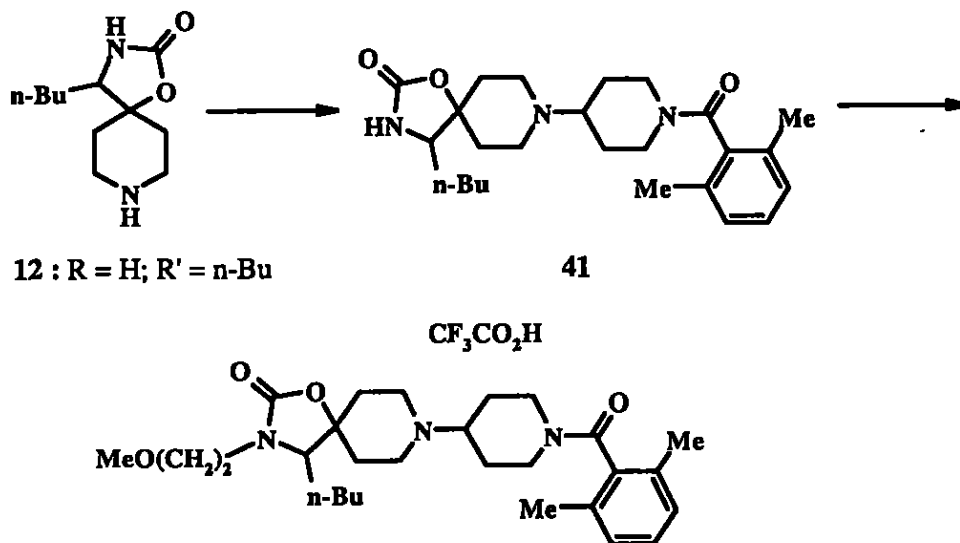
La aminación reductiva con N-(2,6-dimetilbenzoil)-4-
piperidona para proporcionar **I-414** se llevó a cabo tal como
20 se describe en el paso 5 del Ejemplo 1

+189

186

EJEMPLO 9

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoro acético (I-81)



- 5 Paso 1: 4-Butil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decano-2-ona
- 2,0 g (5,8 mmol) de 4-butil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo 12 (R= CBZ; R'= n-Bu) se disolvió en 25 mL de EtOH y se añadió Pd/C (10 mol%; 10% en peso, base seca, tipo Degussa). La mezcla de
- 10 reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite® y se lavó dos veces con EtOH. La evaporación del filtrado combinado y los lavados bajo presión reducida proporcionó 1,09g (88%) de 4-butil-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
- 15 [4,5]decano-2-ona 12 (R= H; R'= n-Bu): ms [M]⁺= 213.

Paso 2: 4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

A una solución de 4-butil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-2-ona (12: R= H; R'= n-Bu; 1,09g; 5,1 mmol) en 30

190

132

mL de DCM se añadió 1,24 g (5,4 mmol) de 1-(2,6-dimetilbenzoil)-piperidin-4-ona seguido de 2,1 mL (7,1 mmol) de Ti(IV)(O-*i*-Pr)₄. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 h. Triacetoxiborohidruro sódico (1,6 g; 7,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de HOAc glacial (0,365 mL; 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. El amoníaco acuoso (20 mL; 10% solución acuosa) se añadió y la solución se agitó durante 10 min adicionales. La mezcla se filtró por gravedad a través de un cartucho de ChemElute™. Las fases orgánicas se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con gradiente de elución (2% a 10% metanol en acetato de etilo con 0,4% amoníaco) para proporcionar 1,6 g (73%) de 4-butil-8-[1-(2,6-dimetilbenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decano-2-ona: ms [M]⁺ = 428.

Paso 3: 5-butil-3-(2-metoxietil)-9-[2-(2,6-dimetilbenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,4]decano-2-ona

20 A una solución de 21 mg (0,05 mmol) de 4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-1-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decano-2-ona disuelta en 1 mL de 1,4-dioxanos secos en un tubo de ensayo con un tapón de rosca se añadió 100 mg de 10% KF en alúmina y 7,1 µl (,075 mmol) de 2-bromoetilmetil éter. El tubo se selló y se calentó a 110°C durante 18 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y el lecho del filtro se lavó con cloruro de metileno (3 X ,5mL). El filtrado combinado y los lavados se con-

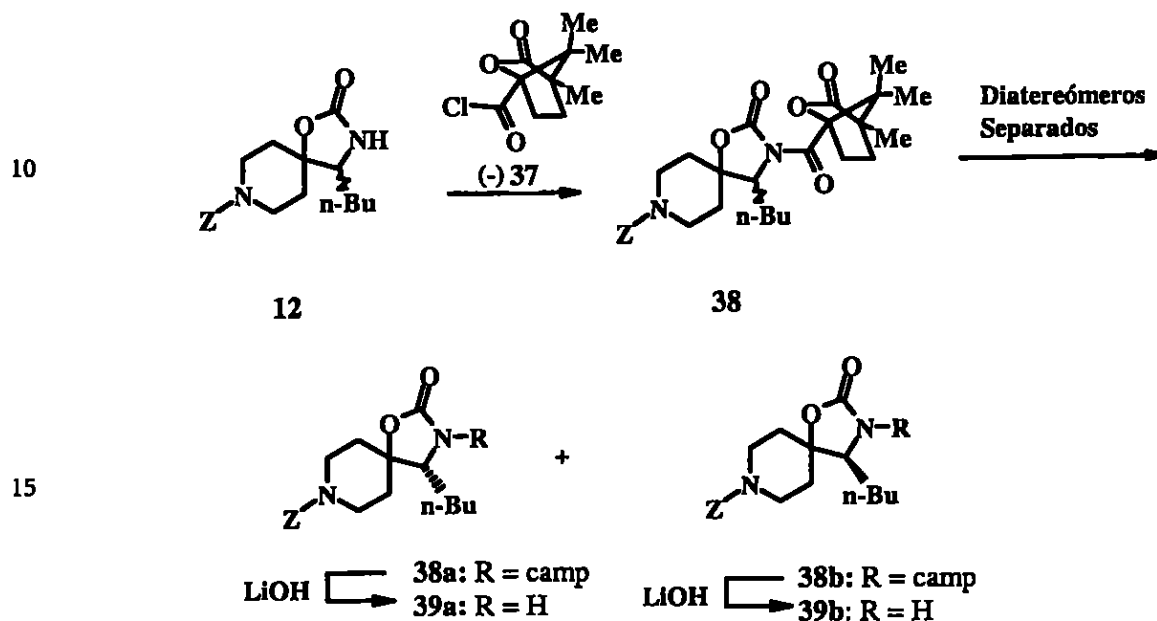
25

191

centraron bajo presión reducida. El residuo entonces se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase reversa en Aquisil con gradiente de elución (10%-90% acetonitrilo/ ,1% tampón acuoso THFA) que proporcionó 16 mg (52%) de I-81 en forma de sal de trifluoroacetato.

EJEMPLO 10

Resolución de Enantiómeros



Paso 1

A una solución de 600 mg (1,73 mmol) de 12(R= Z; R'= n-Bu) en 10 mL de THF a -78°C se añadió n-BuLi (0,70 mL; 1,90 mmol; 2,5M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 30 min seguido de adición gota a gota de cloruro del ácido (1S)(-)-camfánico (412 mg; 1,90 mmol) disuelto en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, entonces a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se trató con cloruro amónico saturado y se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgá-

189

nicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar un aceite de color oro. Los diastereómeros (38a y 38b) se separaron mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (8:2 a 7:3) para proporcionar 150 mg (16%) del isómero más no polar se aisló en forma de un aceite espeso incoloro: ms (ESI) [M+H]⁺= 527. Una segunda fracción de 210 mg (23%) del isómero menos no polar se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanco: ms (ESI) [M+H]⁺= 527.

Paso 2

A una solución de 210 mg (0,40 mmol) de 38a ó 38b a partir del paso 1 en 6 mL de THF y 2 mL de agua a 0°C se añadió LiOH monohidrato (36 mg; 0,86 mmol). Tras agitar a 0°C durante 2 h, el THF se eliminó y el residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado y éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar un polvo de color blanco apagado que se secó al vacío para proporcionar 135 mg (97%) del carbamato 39: ms (ESI) [M+H]⁺= 347.

Las oxazolinonas resueltas 39a y 39b se convierten a (R)- y (S)-I-1 tal como se describe en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

Protocolo de ensayo de unión del ligando-receptor CCR5 humano

El receptor CCR5 humano (Genbank ID: 29169292) se clonó en un vector de expresión mamífera, pTarget (Prome-

193

190

ga). La construcción se transfectó en células CHO-G_{α16} usando un reactivo Eugene (Roche). Los clones se seleccionaron bajo condiciones de presión antibiótica (G418 e Higromicina) y se clasificó 4 veces con un clasificador de células que activa la fluorescencia y un anticuerpo monoclonal específico para el receptor CCR5 (BD Biosciences Farmigen, Mab 2D7, No. Cat. 555993). El clon con mayor expresión (100,000 copias por célula) se escogió para los ensayos de unión.

Las células adherentes en un matraz de cultivo de tejido de 225 mL (~90% confluencia) se cultivaron usando 1 mM de EDTA en PBS (solución tampón fosfato) sin Ca²⁺ y Mg²⁺. Las células se lavaron dos veces con PBS sin contener Ca²⁺ y Mg²⁺. Las células CHO-G_{α16}-hCCR5 entonces se resuspendieron (1×10⁶/ml) en un tampón de unión enfriado en hielo (50 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,5% BSA, 0,05% NaN₃, pH 7,24), pH 7,4), suplementado con 0,5% BSA recién hecho y 0,05% de NaN₃.

Ocho µl de células CHO-G_{α16}-hCCR5 (1×10⁶/ml) se añadieron a placas de 96 pocillos. Todas las diluciones se hicieron en tampón de unión (50 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,5% BSA, 0,05% NaN₃, pH 7,24).

Las placas se incubaron en un agitador de células a TA durante 2 h con una concentración final de 0,1 nM ¹²⁵I RANTES o ¹²⁵I MIP-1α o ¹²⁵I MIP-1β. Las diluciones del compuesto se hicieron en PBS, 1% BSA. El volumen de reacción total fue de 100 µl por pocillo. Los compuestos a ensayar se añadieron a las células antes de la adición de radioligando.

194

101

Tras la incubación, las células se cultivaron en placas de filtro GF/C usando una cultivadora Packard cell. Los filtros se pretrataron con 0,3% PEI /0,2% BSA durante 30 min. La placa del filtro se lavó velozmente 5 veces con 25 mM HEPES, 500 mM NaCl, 1 mM CaCl₂ y 5mM MgCl₂ ajustando el pH a 7,1. Las placas se secaron en un horno (70° C) durante 20 min, se añadieron 40 µl de líquido de centelleo y se selló con Packard TopSeal-A. El Packard Top Count se usó para medir la radioactividad durante 1 min por pocillo.

La unión total se determinó con pocillos control con radioisótopo y tampón y la unión inespecífica se determinó usando un exceso de RANTES frío a algunos pocillos control. La unión específica se determinó restando la señal inespecífica de la unión total. Los resultados se expresan como el porcentaje de unión específica ¹²⁵I RANTES. Los valores CI₅₀ se determinaron usando varias concentraciones del ligando a ensayar por triplicado y los datos se analizaron usando un GrafPad Prism (GrafPad, San Diego, CA).

Algunos datos de CI₅₀ de ejemplo resultantes del ensayo de unión de ligando-receptor CCR5 humano se muestran posteriormente:

NºCompuesto	Unión CI ₅₀ (µM)		
	RANTES	Mip-1a	Mip-1b
I-1	0,014	0,018	0,013
I-3	0,14	0,14	0,27
I-73	0,2	0,4	0,9
I-75	0,0045	0,0034	0,04

195

197

Ejemplo 12

Ensayo de fusión célula-célula mediado por la cubierta VIH

Los compuestos se ensayaron en una fusión célula-célula inducida actividad reportera luciferasa. Una de las líneas celulares usadas (células efectoras) se derivó a partir de células Hela sobreexpresando la proteína tat-VIH-1 y VIH-1 gp160 a partir de un virus R5. La segunda línea celular (células diana) es CEM-NKr-CCR5-luc que expresa constitutivamente CD4 y el coreceptor CCR5. La célula Diana también lleva un casete de expresión del gen de la luciferasa conducido por LTR de VIH-1. Cuando el efector y las células diana se cocultivan, la proteína gp160 expresada en la superficie de la célula efectora reconoce sus receptores CD4 y CCR5 en las células diana e inicia la fusión de los dos tipos de células. Tal proteína activa la expresión del gen de la luciferasa bajo el control de elementos VIH LTR (respuesta-tat) llevada a cabo por las células diana. La capacidad de los antagonistas CCR5 para bloquear la fusión célula-célula se monitorizó mediante la medición del descenso de la actividad luciferasa.

Los reactivos usados para los ensayos se prepararon tal como sigue 1) célula Hela-R5-16 (monocapa): Un línea celular tet-on HeLa estable (BD Bioscience, Cat#: 630901) llevando pTRE2-Hig-gp160 para expresar VIH gp160 tras la inducción Dox y pTat-GFP para expresar la proteína de fusión VIH Tat-GFP. Las células se mantuvieron en DMEM + 10% FBS + 400 µg/mL G418 + 200 µg/mL Higromicina B. Las células

1976

193

se diluyeron dos veces a 1:10. 2) CEM-NKr-CCR5-Luc célula (suspensión): Una línea celular derivada de linfocitos a partir de USA NIH AIDS Reagents Program (Ref #: 5198) que expresa CD4 y CCR5 humanos y lleva un gen reportero luciferasa conducido por LTR HIV. Las células se mantuvieron en RPMI 1640 + 10% FBS + 4 mM glutamina + 0,8 mg/mL G418. Las células se dividieron dos veces por semana a 1:10 para mantener una buena actividad. 3) El sistema de ensayo luciferasa Steady-Glo: Promega, Cat #: E2550; conservado a -80°C en alícuotas tras estar disuelto con el tampón proporcionado. 4) Doxiciclina (Dox): BD Bioscience, Cat #: 8634-1; diluido a 2 mg/mL de solución estoc en agua y conservado a -20°C.

Los ensayos se realizaron tal como sigue: Día 1: Las células Hela-R5-16 se separaron con 1 x tripsina (0,25%), dispuestas en 7.500 células por pocillo en placas blancas de cultivo celular en 384 pocillos en 25 µL de fenol suplementados con DMEM libre de rojo con 10% FBS y 1 µg/mL de Dox. Día 2: Se añadieron diez µL de compuestos diluidos en fenol RPMI-1640 libre de rojo conteniendo 5% DMSO (conc. final DMSO = 1% en ensayos). Se añadieron quince µL de células CEM-NKr-CCR5-Luc en fenol RPMI-1640 libre de rojo conteniendo medio 10% FBS (15.000 células/pocillo). Día 3: Se añadió quince µL de sustrato SteadyGlo por pocillo, dejándolo en agitación energética a TA durante 60 min, la actividad luciferasa se leyó en un top-counter o un luminómetro. (Controles experimentales: control antagonista CCR5 estándar; sin compuesto control; sin control de células di-

197

194

ana).

Algunos datos CI_{50} de ejemplos resultantes del ensayo de fusión célula-célula mediada por la cubierta VIH se dan posteriormente:

5

Compuesto No.	Fusión Célula-Célula CI_{50} (μM)
I-1	0,0026
I-75	0,014
I-78	0,0075
I-21	0,00001
I-12	0,094
I-148	<0,0025
I-142	0,0175
I-146	<0,0025
I-304	0,0037
I-356	<0,0025
I-232	<0,0025
I-235	<0,0025
I-214	0,0025
I-73	17
I-18	0,0099
I-402	<0,0025

EJEMPLO 13

FORMULACIONES

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos sujeto durante la administración por varias vías se prepararon tal como se describe en este Ejemplo.

10

198

105

Composición para Administración Oral (A)

<u>Ingredientes</u>	<u>% p./p.</u>
Ingrediente Activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato magnésico	0,5%

Los ingredientes se mezclan y dispensan en cápsulas conteniendo alrededor de 100 mg cada una; Una cápsula sería aproximadamente la dosis diaria total.

5 Composición para Administración Oral (B)

<u>Ingredientes</u>	<u>% p./p.</u>
Ingrediente Activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y granulan usando un disolvente tal como metanol. La formulación entonces se seca y se dispone en comprimidos (conteniendo alrededor de 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimir apropiada.

10

Composición para Administración Oral (C)

<u>Ingredientes</u>	<u>% p./p.</u>
Compuesto Activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g

109

Sorbitol (70% solución)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromas	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación Parenteral (D)

<u>Ingrediente</u>	<u>% p./p.</u>
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	cs para hacerlo isotónico
Agua para inyectables a	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción de
 5 agua para inyectables. Una cantidad suficiente de cloruro
 sódico entonces se añade con agitación para hacer la solu-
 ción isotónica. La solución se hace de manera para pesarse
 con el resto del agua para inyectables, se filtró a través
 de un filtro de membrana de 0,2 micras y se empaquetó bajo
 10 condiciones estériles.

Formulación de Supositorios (E)

<u>Ingrediente</u>	<u>% p./p.</u>
Ingrediente Activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un
 baño de vapor, y se pone en los moldes conteniendo 2,5 g de
 peso total.

200

127

Formulación tópica (F)

<u>Ingredientes</u>	<u>gramos</u>
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (anisol hidroxibutilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinaron y calentaron hasta alrededor de 60°C con agitación. Una cantidad suficiente de agua de alrededor de 60°C es entonces añadido mediante agitación enérgica para emulsionar los ingredientes, y entonces se añade agua c.s. hasta alrededor de 100 g.

Formulaciones de espray nasal (G)

Varias suspensiones acuosas conteniendo desde 0,025-0,5 por ciento se preparan como formulaciones de espray nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, y similares. Se puede añadir ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones en espray nasal se pueden distribuir mediante un espray nasal con un pulsador medidor que distribuye alrededor de 50-100 microlitros de formulación por actuación. Una escala de dosis típica es de 2-4 esprays cada 4-12 horas.

201

123

Las características reveladas en la siguiente descripción, o las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un promedio para la realización de la función revelada, o un método o procedimiento para lograr el resultado revelado, tal como es apropiado, puede, separadamente, o en cualquier combinación de tales características, se puede utilizar para realizar la invención en las diversas formas de la misma.

La siguiente invención se ha descrito en algunos detalles a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y entendimiento. Será obvio por aquellos entendidos en el campo que los cambios y modificaciones se pueden poner en práctica dentro del alcance de las reivindicaciones indexadas. Por lo tanto, se debe entender que la anterior descripción se intenta que sea ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención deberá, por lo tanto, ser determinado no en referencia a la anterior descripción, pero si debería determinarse en referencia a las siguientes reivindicaciones indexadas, a lo largo del alcance total de los equivalentes a los que estas reivindicaciones denominan.

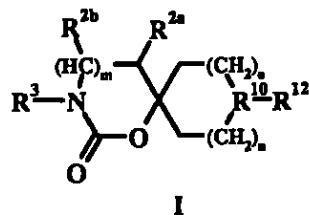
Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan aquí a modo de referencia en su integridad para todos los propósitos en el mismo grado que cada patente individual, solicitud de patente o publicación se denotan así individualmente.

202

100

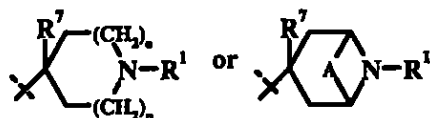
Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



en donde:

R¹² es



5 A es (CH₂)_q;

R¹ es C(=O)R⁴, S(O)_pR⁴, o C(=O)X, en donde X es NR⁵R⁶ ó OR¹¹;

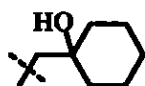
R^{2a} y R^{2b} son (a), independientemente

hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₁₋₁₀ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₁₋₁₀ heteroalquilideno, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes son reemplazados independientemente con -O-, -S-, -NH- ó -NR⁵-, -(CH₂)_wR⁸ en donde w es un número entero de 2 a 6, y la cadena C₂₋₆ alquilenos opcionalmente contiene un doble enlace, -(CH₂)_wCH=NR⁹ en donde w es un número entero de 2 a 6; o

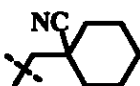
(b), junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son o-fenileno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halóge-

203

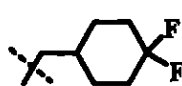
no, $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$, ciano y nitro con la condición que si R^{2a} , R^{2b} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos son o-fenileno opcionalmente sustituido, m es 1; R^3 es C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil heterociclo, arilo, aril- C_{1-3} alquilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil heteroarilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ en donde R^{3a} es C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo o C_{3-7} cicloalquilo, o un fragmento de fórmula IIa-IIc;



IIa



IIb



IIc

R^4 es C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-10} alquilo sustituido, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^5 y R^6 son (a) H, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilo, heterociclo C_{1-6} alquilo, arilo, aril- C_{1-3} alquilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil heteroarilo cuando se cogen independientemente; o (b) C_{3-6} alquilenos o $[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ cuando son cogidos juntos;

R^{5a} y R^{6a} son (a) hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilcarbonilo cuando se cogen independientemente o (b) C_{3-6} alquilenos o $[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ cuando se cogen juntos;

R^7 es hidrógeno, ciano o C_{1-6} alquilo;

R^8 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{6a}$, COR^9 , $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo;

R^9 es OH o C_{1-6} alcoxilo;

R^{10} es N ó N^+-O^- ;

R^{11} es C_{1-10} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{3-7} cicloalquilo,

C₁₋₆ alquilo-C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclo-C₁₋₆ alquilo, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquilo-heteroarilo;

m es 0 ó 1;

5 n es independientemente 0 a 2;

o es independientemente 0 ó 1;

p es 0 a 2;

q es 1 a 3;

en donde,

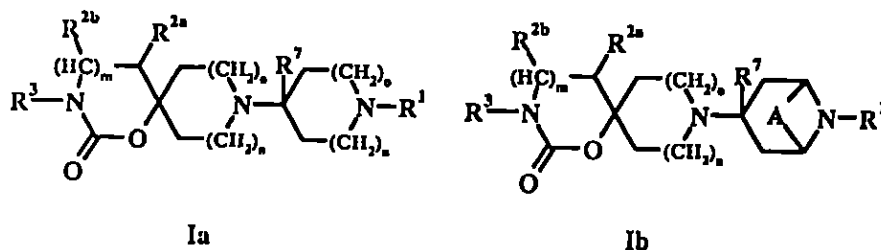
10 cada dicho heteroarilo se selecciona independientemente del grupo consistente de piridilo, 1-oxi-piridinilo, pirimidilo, oxipirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolinilo, N-Boc-indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo y 1,2,3,4-tetrahidroacridinilo;

20 cada dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, arilo, aril C₁₋₃ alquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, tioarilo, tiorheteroarilo, aril C₁₋₃ alcoxilo, heteroarilo, heterociclilo, C₁₋₆ alquilo heterociclo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, -NHSO₂C₁₋₆ alquilo, SO₂NR^{5a}R^{6a}, (CH₂)₄CO₂R⁹, (CH₂)₄CONR^{5a}R^{6a}, -X¹C(=O)X², C₁₋₁₀ alquilcarbonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano, n¹tro y C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes

son reemplazados independientemente con -O-, -S-, -NH- o NR^5 , en donde u es un número entero de 0 a 6, X^1 es NR^{5b} ó O; X^2 es NR^5R^6 ó OR^3 y R^{5b} es H o C_{1-6} alquilo; cada dicho heterociclo se selecciona independientemente del grupo consistente de pirrolidinilo, 1-metilpirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo y piranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} tioalquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, halógeno, $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$, ciano y nitro;

enantiómeros puros, enantiómeros parcialmente resueltos, mezclas racémicas, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con una fórmula Ia o Ib,



en donde:

R^{2a} y R^{2b} son (a), independientemente hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{1-10} alquilideno, C_{1-10} heteroalquilideno, $-(\text{CH}_2)_q\text{R}^8$, ariilo, aril- C_{1-3} alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no

adyacentes se reemplazan independientemente con -O-, -S-, -NH- ó -NR⁵-, o

(b), junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son o-fenileno opcionalmente sustituido con 1 a
5 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro con la condición que si R^{2a}, R^{2b}, junto con los átomos de carbono a los que está uni-
10 do, es o-fenileno opcionalmente sustituido, m es 1;

R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclo C₁₋₆ alquilo, arilo, aril-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquil hete-
roarilo;

15 A, X, R¹, R⁵, R⁶, R^{5a}, R^{6a}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, m, n, o, p, q son tal como se definen en la reivindicación 1.

en donde,

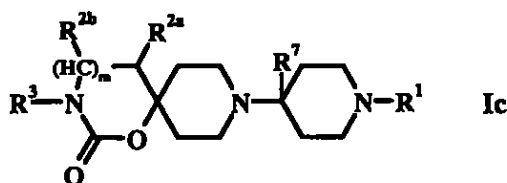
cada dicho heteroarilo se selecciona independientemente del grupo consistente de piridilo, pirimidilo, pirazi-
20 nilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo,

cada dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmen-
te independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyen-
25 tes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro;

20A

5 cada dicho heterociclo se selecciona independientemente del grupo consistente de pirrolidinilo, 1-metil-pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, y piranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi-
lo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con fórmula Ic,



15 R¹ es C(=O)R⁴, S(O)_pR⁴, ó C(=O)X, en donde X es NR⁵R⁶ o OR¹¹;
R^{2a} es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₁₋₁₀ heteroalquilideno o C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes son reemplazados independientemente con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-;

R^{2b} es hidrógeno;

20 R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es C₁₋₁₀ alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R⁷ es hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo;

20B

m es 0 ó 1;

p es 2.

X, R⁵, R⁶ y R¹¹ son tal como se definen en la reivindicación 1.

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R⁷ es hidrógeno o metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde

R¹ es COR⁴;

10 R^{2a} es C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ heteroalquilo o C₁₋₁₀ alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes en la cadena alquilo opcionalmente pueden ser independientemente reemplazados con -O-, -S-, -NH- o -NR⁵-;

R⁴ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R⁴ es arilo opcionalmente sustituido.

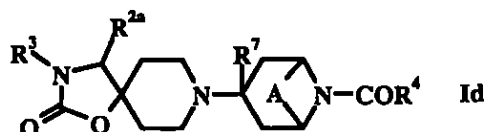
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R⁴ es piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o pirrolilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

con la fórmula Id en donde



A es $(CH_2)_q$;

R^{2a} es C_{1-10} alquilo, C_{1-10} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{1-10} alquilideno, C_{1-10} heteroalquilideno o C_{1-10} alquilo en donde 2 ó 3 átomos de carbono no adyacentes son reemplazados independientemente con -O-, -S-, -NH- ó NR^5 ;

R^3 es C_{1-10} alquilo, C_{1-10} heteroalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilo, heterociclo C_{1-6} alquilo, arilo, aril- C_{1-3} alquilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil heteroarilo;

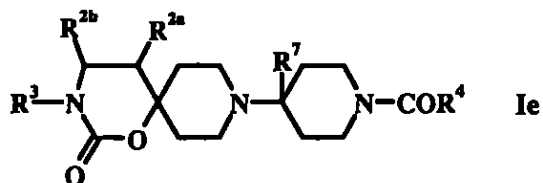
R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q es 1 a 3.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde A es $(CH_2)_2$.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula Ie en donde



R^{2a} y R^{2b} junto con los átomos de carbono a los que están unidos son orto-fenileno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6}

202

haloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ tioalquilo, C₁₋₆ alquil-sulfonilo, halógeno, NR^{5a}R^{6a}, ciano y nitro;

R³ es C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-C₃₋₇ cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaril-C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{6a} son (A) hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alquilcarbonilo cuando se cogen independientemente o (B) C₃₋₆ alquilenos o [(CH₂)₂]₂O cuando se cogen juntos;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

3-Bencil-4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-isobutil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-

211

espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperi-
din-4-il]-4-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
5 piperidin-4-il]-4-isobutil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-
decan-2-ona

4-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

3-Butil-4-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
10 piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-4-etoximetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]
decan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
15 piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-4-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico

20 4-But-(E)-iliden-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[8-(2,6-dimetil-benzoil)-
8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-
25 espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[8-(2,6-dimetil-benzoil)-
8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4,6-dimetil-
pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-piridina-
5 3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1,3,5-trimetil-1H-
10 pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-
piran-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-
4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-
20 decan-2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetoxi-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoro acético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-fluoro-2-metil-
25 benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoro acético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

213

compuesto con ácido trifluoro acético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

compuesto con ácido trifluoro acético

- 5 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoro acético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

- 10 compuesto con ácido trifluoro acético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

- 15 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

- 20 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

- 25 8-[1-(1-Acetil-piperidina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

211

4-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-benzonitrilo;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
5 compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

10 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
15 compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 3-[4-(4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-benzoico;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-trifluorometilbenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
20 compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(5-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(tiofeno-3-carbonil)-

215

piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-2-carbonil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

5 compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-piridina-3-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-metil-furan-2-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(piridina-3-carbonil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(pirazina-2-carbonil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2-cloro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-
ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
20 compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-isoxazol-4-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-tiazol-4-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-

219

2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-

2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-

10 2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-

2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-(1-fenilacetil-piperidin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-imidazol-1-il-acetil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

217

24

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-1H-tetrazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-piridin-3-il-propionil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carboxilato de bencilo

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-8-[1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-sulfonil]-2,5-dimetil-furan-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluoroacético

8-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

218

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4,6-trimetil-benzenesulfonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

(2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 4-(4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

1-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5,5]undecano-2,5-diona

10 1-Butil-3-((S)-ciclohexil-hidroxi-metil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5,5]undecano-2,5-diona (p.f. 246,9-248)

5-Butil-3-metil-9-{1-[(E)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acriloil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

(2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 4-(5-butil-3-metil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico

25 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-

etil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con metano

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto
5 con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-hexil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con
10 ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-((S)-2-metil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
15

4-Butil-3-ciclopropilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
20

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(5-metil-hexil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etil-butil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
25

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-pentil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto

217

con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-3-(2-ciclohexil-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

10 compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-fenil-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclobutilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

221

218

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-hidroxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(2,6-Dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-(2,6-difluoro-bencil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-Butil-3-(2-dietilamino-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

3,4-Dibutil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-

222

2A

il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-3-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
5 compuesto con ácido trifluoroacético

2-{4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilmetil}-furan-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluoroacético

2-{4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-il}-N,N-dietil-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético
10

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-4-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
15

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-2-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
20

4-Butil-3-(2-dimetilamino-etil)-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
25

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-

223

ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 2-{4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-il}-N,N-dimetil-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 3-(2-terc-Butoxi-etil)-4-butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclopentilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-tiazol-4-ilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-pirrol-1-il-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-

ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-metil-pent-3-enil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-

ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(1-metil-butyl)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-

10 decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etoxi-etil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-butyl)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-fluoro-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 Ácido 4-[4-(5-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzoato de etilo; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4-yodo-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-tiofen-2-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 4-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-piridin-

3-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro-
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[2,6-dimetil-4-(4-
metil-tiazol-5-il)-benzoil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-
5 diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-
fluoroacético

{4-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-
diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-
difluoro-fenil}-carbamato de terc-butilo

10 8-[1-(4-Amino-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-4-
butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-
ona

N-{4-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-
diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-
15 difluoro-fenil}-acetamida

2-[4-(4-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-3-metil-
benzonitrilo

2-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-
20 espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3-metil-
benzonitrilo

5-But-3-enil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2,4,5-
trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-
diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacé-
tico

5 5-Butil-9-[1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)-
pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacé-
tico

10 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dicloro-piridina-
4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

(S)-4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona

15 (R)-4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
2-ona

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dicloro-piridina-
4-carbonil)-piperidin-4-il]-8-oxi-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

20 4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-
(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

25 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-8-oxi-1-oxa-3,8-diaza-
espiro[4,5]decan-2-ona

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-
(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

224

228

5-Butil-3-ciclohexanocarbonil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

1-{5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-
5 2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-3-ilmetil}-
ciclohexanocarbonitrilo

(E)-4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
il}-but-2-enoato de metilo

10 (E)-4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
il}-but-2-enonitrilo

4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
15 il}-butirato de metilo

4-{3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
il}-butironitrilo

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
20 piperidin-4-il]-5-((E)-4-oxo-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

Ácido (E)-4-{3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undec-5-il}-but-2-enoico

25 3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-((E)-4-hidroxi-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-
diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-

piperidin-4-il]-5-(4-oxo-pentil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

Ácido 4-(3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
5 il)-butírico

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-(4-hidroxi-pentil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

(3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
10 piperidin-4-il]-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-5-
il)-acetaldehído oxima

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-(E)-pent-2-enil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

15 3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-pentil-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-(E)-3-metanosulfonil-alil)-1-oxa-3,9-
20 diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
25 piperidin-4-il]-5-(3-metanosulfonil-propil)-1-oxa-3,9-
diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

5-Alil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-propil-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
5 piperidin-4-il]-5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1-oxa-
3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1-oxa-
3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

10 3-Ciclohexilmetil-5-(2-ciclopropil-etil)-9-[1-(2,6-
dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

7-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-2,3-dihidro-
15 indol-1-carboxilato de terc-butilo

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-
7-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

(R)-5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-
20 benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

(S)-5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona

25 4-Butil-3-metil-8-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-

metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2-cloro-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-metil-8-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

228

232

compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-8-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto
10 con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-metil-8-[1-(1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-8-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
15

4-Butil-8-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butyl-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético
20

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico
25

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

8-[1-(4-Benciloxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido clorhídrico

20

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-2H-pirazol-3-

carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
5 [4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-2-feniltiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
10 [4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro-
[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(4-metil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-
20 2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Amida del ácido 5-[4-(4-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-piperidina-1-carbonil]-1-metil-1H-pirrol-2-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético
25

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-[4-(2-metoxi-etoxi)-

232

2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;

5 compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 9-[1-(4-Butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-

236

233

2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-

undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 4-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-3,5-dimetil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-

10 ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4-metil-sulfanil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

237

234

9-[1-(2-Bromo-6-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butyl-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 9-[1-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butyl-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 9-[1-(5-Acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butyl-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetoxibenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butyl-9-[1-(3-cloro-2,6-dimetoxibenzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,6-dicloro-2-metoxibenzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 5-Butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetoxi-3-

228

nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona trifluoroacético;

5 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-tricloro-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-
undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(3-cloro-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-
4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-9-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-benzoil)-piperidin-
4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-trifluoro-
metil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-
undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-9-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoil)-
piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacé-
tico

20 5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-benzoil)-
piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro-
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trifluoro-
benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-
undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-9-[1-(3-cloro-2-fluoro-6-trifluorometil-
benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-
espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacé-
tico

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,3,6-trifluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona trifluoroacético;

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-etil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-fenetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-((S)-2-metil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(3-metil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclopropilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-etil-butil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-

(2-metil-bencil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-(2-ciclohexil-etil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-
5 undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-fluoro-bencil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclobutilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;
10 compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-metoxi-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-propil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

3,5-Dibutil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con
20 ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-4-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;
compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-(2-dimetilamino-etil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-
25 undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-

2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 5-Butil-3-ciclopentilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-3-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-piridin-2-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(6-hidroxi-2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(4-Amino-2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butyl-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4-fluoro-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona trifluoroacético;

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 5-butyl-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-1-oxi-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-

espiro[5,5]undecan-2-ona-trifluoroacético;

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9 9-[1-(Bifenil-2-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-naftalen-1-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-9-[1-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-acridina-9-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-

espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona;

5 compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-morfolin-4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-morfolin-4-il-5-pirrol-1-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(quinolina-8-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-(1-[2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 9-[1-(5-Amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-(1-[5-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il)-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-(1-[1-(4-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-(1-[1-(2-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-(1-[2-(4-fluoro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

243

5-Butil-9-{1-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-(1-p-tolil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 9-[1-(5-Amino-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 9-{1-[5-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 9-{1-[5-Amino-1-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-1-p-tolil-1H-

247

pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-
carbonil]-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-
5 diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-
fluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(5-metil-2-p-tolil-2H-
pirazol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-5-
metil-2H-pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-
diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-
fluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-4,5,6,7-
15 tetrahydro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-
3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido
trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1H-
pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-
20 espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacé-
tico

9-[1-(2-Bromo-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-5-
butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-piridina-3-
carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] unde-
can-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(3-cloro-piridina-4-carbonil)-piperidin-

4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

N-{2-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(2-Amino-6-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 5-butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-4-nitro-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona-trifluoroacético;

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-

246

azetidin-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-pirrolidin-3-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

5 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-isobutil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-decan-2-ona

10 4-Butil-3-ciclohexilmetil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-etil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

15 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido metanosulfónico

5-Butil-3-(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

20 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-dimetilamino-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro

250

217

[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro-

[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro-

[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(Benzofuran-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-

10 undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro-

[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-

251

248

carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(furan-3-carbonil)-4-
metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-
5 ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(5-Bromo-furan-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-
il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]
undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metoxi-4,6-dimetil-
10 pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-
diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-
fluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenil-
pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-
15 diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-
fluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-piridin-
4-il-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-
3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido
20 trifluoroacético

3-Ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-
piperidin-4-il]-5-fenil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-
2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,5-dimetil-furan-3-
25 carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro
[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[4-metil-1-(2-metil-furan-
3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5] un-

252

249

decan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido tri-

5 fluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

N-{3-[4-(5-Butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-4-metil-piperidina-1-carbonil]-tiofen-2-il}-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-{1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con

253

230

ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(5-cloro-4-etil-tiofeno-3-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-[4,6-dimetil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-trifluorometil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

9-[1-(2-Bromo-6-metil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-

234

251

pirimidina-5-carbonil)-4-metil-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

3-Ciclohexilmetil-8-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido metanosulfónico

5-Butil-9-[1-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4,6-trimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-trifluorometil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-9-[1-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfinil-4,6-

255

dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

Ácido 5-butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2-metanosulfonil-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-9-oxi-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona-trifluoroacético;

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenoxipirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

20 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(piridin-4-iloxi)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il}-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-{1-[4,6-dimetil-2-(2-

23

metil-imidazol-1-il)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il)-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

10 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

15 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-[4,6-dimetil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Ácido 3'-[4-(5-butil-3-ciclohexilmetil-2-oxo-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-il)-piperidina-1-carbonil]-2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

20 9-[1-(2-Amino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-piperidin-4-il]-5-butil-3-ciclohexilmetil-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

25 5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,4-dimetil-bifenil-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-2-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5-Butil-3-ciclohexilmetil-9-[1-(2,6-dimetil-3-piridin-

257

4-il-benzoil)-piperidin-4-il]-1-oxa-3,9-diaza-espiro[5,5]-undecan-2-ona

4-Butil-8-[1-(2,6-dimetil-benzoil)-piperidin-4-il]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un medicamento.

15. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos, en que la modulación de los receptores CCR⁵ está implicada.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde las enfermedades comprenden infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o tratar SIDA o ARC.

17. Una composición farmacéutica comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a 13 y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

255

TRADUCCION OFICIAL No 2006-07-26-459
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por P. R Grant
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U

CERTIFICADO

5. en Washington, D C.
6. el 3 de noviembre de 2005
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. No. 05002856-6
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
0865
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

23-67-
autu *caes*
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE ENTREGA
LAS FIRMAS DE LOS

10021

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 27 P 12 14
ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.F.

256

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

20 de octubre de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 13 de agosto de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma: ilegible)
P. R. GRANT
Funcionario que Certifica**

257

Forma PTO-1685	
1-3-92	
CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1 Nombre de la parte(s) que transfiere: 1 Stephen Deems GABRIEL 2. David Mark Rotstein	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3 Naturaleza del traspaso ☒ TRASPASO Fecha de Ejecución del Traspaso. 13 de agosto de 2004	
4 Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0203A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/543.408, presentada el 10 de febrero de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) . . . \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito 8 Número de la cuenta de depósito: 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

261

262

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

Brian L. Buckwalter, Reg No 48.585

(firma: ilegible)

8/12/04

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [4]

FAX PARA DEVOLUCION (650) 855-5322

700107044

PATENTE

REEL: 015062 FRAME: 0152

~~262~~

251

TRASPASO I

POR CUANTO, NOSOTROS, Stephen Deems Gabriel y David Mark Rotstein ("Cedentes"), con la respectiva dirección indicada a continuación, hemos inventado ciertas materia objeto, llamada **"COMPUESTOS ANTIVIRALES HETEROCICLICOS"** (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No. Serial EE.UU 60/543 408, presentada el 10 de febrero de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), una sociedad de Delaware, que tiene su dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desea perfeccionar su derecho sobre la invención y en Patente(s) de Invención para ser obtenida por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocen el interés de Roche en la invención y por lo tanto ceden a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud(es) de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. §111(a), reivindicando beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C §119(e), o 35 U.S.C. §120, o en una continuación, continuación en parte, solicitud de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, reexamen o extensión de ello y un equivalente legal de ello en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud y Patente(s) de Invención para ser propiedad de

263

268

Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención pueda ser otorgada.

Los Cedentes por el presente convienen que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no han ejecutado ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cedentes además conviene ejecutar y entregar cuando se les solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad sobre ella.

Los Cedentes además convienen cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando Roche le rembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ello por los Cedentes

Esta cesión entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha

08/13/2004

268

Stephen Deems Gabriel

12 El Cerrito Avenue, San Mateo, CA 94402, U.S.A.

Firma (ilegible)

Fecha

8/13/2004

David Mark Rotstein

939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087, U S A

Documento No 12543v1

Caso No. R0203A-Pro

No. Serial 60/543.408

PATENTE

REEL: 015062 FRAME: 0154

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 13 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Stephen Deems Gabriel y David Mark Rotstein,

☐ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

263

Título o Tipo de Documento: Traspaso I (a Roche Palo Alto LLC) R-0203A-PRO

Fecha del Documento: 13 de agosto de 2004 Número de Páginas. -2-

Signatario(s) Diferente al Nombrado Amba: _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☒ Individuo
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s).
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro. _____

El Signatario es Representante de:

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 08/13/2004

PATENTE

REEL: 015062 FRAME: 0155

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de julio de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

CRANUC/912A OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

262

26A

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country United States of America

This public document

2. has been signed by P R Grant

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of U.S Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

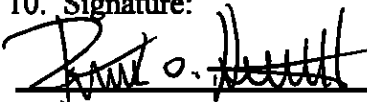
6. the third of November, 2004

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05002856-6

9. Seal/Stamp

10. Signature:



Patrick O.Hatchett

26B

22472
Colombia
Assign

105

A 1236863

THE UNITED STATES OF AMERICA

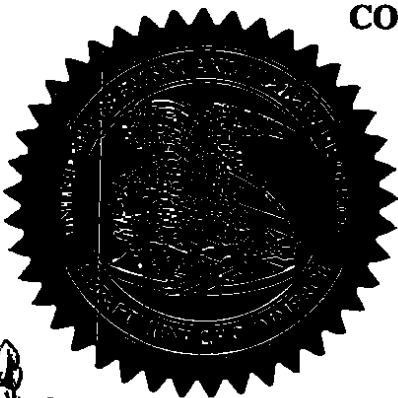
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

October 20, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 13, 2004.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



P. R. Grant

**P. R. GRANT
Certifying Officer**

267

266

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

AUG 13'04

16:07 No.007 P.01

Form PTO-1686 1-3-02		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks, Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. Stephen Deems GABRIEL 2. David Mark Rotstein		2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance. [x] ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: August 13, 2004			
4. Application number(s) or patent number(s). A. Patent Application No (s) U.S. Serial No. 80/543,408 filed February 10, 2004		Attorney Docket No. R0203A-PRO B. Patent No (s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304		6. Total number of applications and patents involved: ONE	
		7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00 [] Enclosed [x] Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Brian L. Buckwalter Reg. No. 48,585 Name of Person Signing Signature Date 8/13/04 Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (4)			

RETURN FAX (855) 855-5322

125730v1

700107044

PATENT
REEL: 015062 FRAME: 0152

270

267

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, Stephen Deems Gabriel and David Mark Rotstein ("Assignors"), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled, "HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS" (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/543,408, filed February 10, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

ASSIGNMENT

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature Stephen Deema Gabriel Date 08/13/2004
Stephen Deema Gabriel
12 El Cerrito Avenue, San Mateo, CA 94402, U.S.A.

Signature David Mark Rotstein Date 8/13/2004
David Mark Rotstein
939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087, U.S.A.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

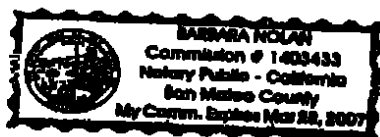
State of California

County of San Jose } ss.

On August 13, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")
 personally appeared Stephan Deane Gabriel and David Mark Rolstein
Name(s) of Signer(s)

☐ I personally known to me
☒ I proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~
 subscribed to the within instrument and
 acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed
 the same in ~~his/her/their~~ authorized
 capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~
 signature(s) on the instrument the person(s), or
 the entity upon behalf of which the person(s)
 acted, executed the instrument



WITNESS my hand and official seal

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 (Lo Roche Palo Alto LLC) R-0203A-PRO

Document Date August 13, 2004 Number of Pages -2-

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name _____
☒ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s) _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other _____

Signer is Representing _____



RECORDED: 08/13/2004

PATENT
 REEL: 015062 FRAME: 0166

272

230

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-26-458
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Pais Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por L. Edelen
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.

CERTIFICADO

- 5 en Washington, D.C.
- 6 el 3 de noviembre de 2004
- 7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
- 8 No 05002856-4

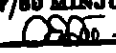
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 27 P 12:11

JOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE ESTADO D.C.

Sello/Estampilla

10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

223-65-
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE CEMENTA
LA FIRMAS

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

19 de octubre de 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 03 de abril de 2004

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS

(firma: ilegible)

L EDELEN

Funcionario que Certifica

22

Forma PTO-1685	
1-3-92 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1 Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso. [x] TRASPASO II	
Fecha de Ejecución del Traspaso: <u>2 de septiembre de 2004</u>	
4 Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0203A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es	
A Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Senal EE.UU. 60/543.400, presentada el 10 de febrero de 2004	
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-1700. 8 Número de la cuenta de depósito: 18-1700

276

228

NO USE ESTE ESPACIO

9 Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

Brian L. Buckwelter	Reg No 46 585	(firma ilegible)	9 / 8 / 04
Nombre de la Persona que Firma		Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento. [3]

700112234

PATENTE

REEL: 015104 FRAME: 0873

222

País: _____

Ref de Basilea No 22472

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una sociedad del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial EE.UU. 60/543.408, presentada el 10 de febrero de 2004, llamada

COMPUESTOS ANTIVIRALES HETEROCICLICOS

Por **Steven Deems Gabriel y David Mark Rotstein**

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No. Serial 60/543.408 como prioridad. Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 10 de febrero de 2004 por Steven Deems Gabriel y David Mark Rotstein.

225

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión.

Palo Alto, California, E.U A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Fecha. 2 de septiembre de 2004

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad

Intelectual

279

276

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 2 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Grant D Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0203A-PRO

USSN 60/543.408

REGISTRADO: 09/03/2004

PATENTE

REEL: 015104 FRAME: 0875

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

280

22472
Colombia
Assign II
277

A 1236787

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

October 19, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 03, 2004.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



L. Edelen

**L. EDELEN
Certifying Officer**

282

F. Hoffmann la Roche

Caso: 22472 CO (1)

Urg

- Traducir

- Legalizar

Urg / para el 26 de Julio
Garcia

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

728

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

SEP 03 '04

10:38 No.009 P.01

Form PTO-1528 1-3-82		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof			
1. Name and address of conveying party(ies) ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT II Execution Date of Assignment: <u>September 2, 2004</u>			
4. Application number(s) or patent number(s). Attorney Docket No. R0203A-PRO If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s) U.S. Serial No. 60/543,408, filed February 10, 2004			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed. Name. Grant D. Green Address. ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700	
		8. Deposit Account Number <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information ... true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Brian L. Buckweller Reg No 48,595 Name of Person Signing  9/2/04 Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document {3}			

125998v1

700112234

PATENT
REEL: 016104 FRAME: 0873

283

Country: _____
Basel Ref. No.22472

ASSIGNMENT II

ROCHE PAULO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grunzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/543,408, filed February 10, 2004, entitled

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

by Stephen Decius Gabriel and David Mark Rotstein

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/543,408 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on February 10, 2004 by Stephen Decius Gabriel and David Mark Rotstein..

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

200

OSCIENCE PAT ID:6508555322

SEP 03'04 10:39 No.009 P.03

Assignment II cont'd

Ref. 22472

Assignor in this present Assignment Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

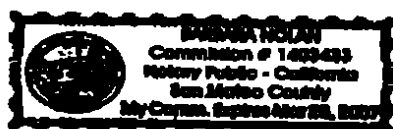
Date: Sept. 2, 2004

By: [Signature]
Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On September 2, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan

225

پیشینہ میں سے ایک اور شخص نے

24

This public document

3. acting in the capacity of Certifying Officer

Certified

6. the third of November, 2004

8. No. 05002856-4

10. ~~Signature:~~

10. Signature: 

Patrick O. Hatchett

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 31 JUL. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

283

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 289

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 74877
	Solicitud internacional	EP2005/000976
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1303
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19 SET 2006

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

adpal