

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617673-9 A2**

(22) Data de Depósito: 19/10/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/41
A61P 11/00
A61P 29/00
A61P 37/00

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE DO TIPO IV

(30) **Prioridade Unionista:** 19/10/2005 IN 2793/DEL/2005

(73) **Titular(es):** Ranbaxy Laboratories Limited.

(72) **Inventor(es):** Abhijit Ray, Rajkumar Shirumalla, Suman Gupta, Sunanda G. Dastidar

(74) **Procurador(es):** Ana Cristina Almeida Muller Wegmann

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006002931 de 19/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/045980de 26/04/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE DO TIPO IV. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de fosfodiesterase de tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo selecionado a partir de antagonistas de receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e corticosteróides, e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, e/ou outros agentes terapêuticos. A presente invenção refere-se ainda a métodos de tratamento de doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias e alérgicas.

COMPOSIÇÕES DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE DO TIPO IVCAMPO DA INVENÇÃO

5 Providas aqui são composições farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de fosfodiesterase de tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo tal como antagonistas de receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e corticosteróides, 10 e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em ^oadição, métodos de tratar doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias e alérgicas são providos.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

 É conhecido que adenosina cíclica-3'-5'-monofosfato (cAMP) exibe um importante papel de ação como um mensageiro secundário intracelular. A hidrólise intracelular de cAMP em 20 adenosina 5'-monofosfato (AMP) causa um número de condições inflamatórias, que incluem, mas não estão limitados a, psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome de angústia respiratória adulta (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivite alérgica, osteoartrite, 25 e colite ulcerativa. Fosfodiesterase de nucleotídeo cíclica (PDE), uma superfamília bioquimicamente e funcionalmente altamente variável da enzima, é o fator mais importante no

controle de níveis de cAMP (bem como de cGMP). Oito famílias distintas com mais do que 15 produtos de gene são atualmente reconhecidas. Embora PDE I, PDE II, PDE III, PDE IV e PDE VII todas usem cAMP como um substrato, somente os tipos de PDE IV e PDE VII são altamente seletivas para hidrólise de cAMP. Conseqüentemente, inibidores de PDE, particularmente os inibidores de PDE IV, tais como rolipram ou Ro-1724, são conhecidos como intensificadores cAMP. As células imunes contêm PDE IV e PDE III, das quais PDE IV é predominante em células mononucleares humanas. Desse modo, a inibição de fosfodiesterase tipo IV tem sido um alvo para modulação e, conseqüentemente, para intervenção terapêutica em uma faixa de processos de doença. A observação inicial que derivados de xantina, teofilina e cafeína inibem a hidrólise de cAMP conduz a descoberta da atividade hidrolítica requerida nas enzimas de fosfodiesterase de nucleotídeo cíclica (PDE). Mais recentemente, classes distintas de PDE têm sido reconhecidas, e sua inibição seletiva tem conduzido à terapia de droga aperfeiçoada. Desse modo, foi reconhecido que inibição de PDE IV pode conduzir a inibição de liberação de mediador inflamatório e relaxamento do músculo liso da via aérea.

Compostos 3-aryl-2-isoxasolina particulares são conhecidos como agentes antiinflamatórios, e compostos de isoxazolina particulares são conhecidos como inibidores de liberação de TNF. Contudo, permanece uma necessidade de novos inibidores seletivos de fosfodiesterase (PDE) tipo IV, bem

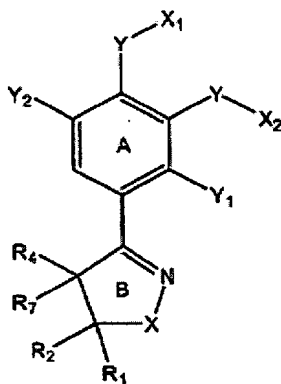
como composições destes em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5

Em um aspecto, são providas composições farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de fosfodiesterase de tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo, tal como antagonistas de receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, ou corticosteróides, e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, no qual o PDE-IV é um ou mais compostos tendo a estrutura de Fórmula Ia ou Fórmula Ib, no qual:

15 a. Fórmula Ia é:



FÓRMULA Ia

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou N-óxidos, no qual

5 **quando X é oxigênio,**

R_1 pode ser hidrogênio, alquil, heterociclil, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, ou $(CH_2)_{1-4}OR'$, (no qual m é um inteiro 0-2, R_3 é alquil, cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente substituídos, no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao $-(CH_2)_mC(=O)$ através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, e no qual R' é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril, heterociclil ou heteroaril);

R_2 pode ser $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, $-(CH_2)_{1-4}OR'$, ou $-C(=O)NR_xR_y$ (onde m, R_3 e R' são conforme definidos acima, e no qual R_x e R_y cada independentemente são hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil}, ou R_1 e R_2 juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, $-NH_2$, $-NHC(=O)OR_6$, -

C(=O)NR_xR_y, ciano, hidroxí, alcoxi, ou amino substituído (no qual R₆ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclicilalquil), com a condição que se R₁ é -(CH₂)₁₋₄OR', então R₂ é também -(CH₂)₁₋₄OR', e com a
 5 condição que se R₁ é C(=O)NR_xR_y, então R₂ é também C(=O)NR_xR_y;

R₄ pode ser hidrogênio; alquil; -OR₅; halogênio; -NH₂, amino substituído; ciano; carboxi; ou C(=O)NR_xR_y (no qual R₅, R_x e R_y são conforme definidos acima); ou R₂ e R₄ formam um sistema de
 10 anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxí, alcoxi, -NH₂ ou amino substituído (no qual R₃ e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a
 15 condição que R₂ e R₄ juntos não formam -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-;

R₇ pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, -OR₅, halogênio, ciano, -NH₂, ou amino substituído;

20 X₁ e X₂ cada independentemente é hidrogênio, alquil, alcaril, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heterociclicil, heteroaril, heterociclicilalquil, - (CH₂)_gC(=O)NR_xR_y, -(CH₂)_{g1}C(=O)OR₃; ou heteroarilalquil; no qual g₁ é um inteiro de 1-3 (no qual R_x, R_y, g e R₃ são conforme
 25 definidos acima);

Y pode cada independentemente um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou -NR (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

- 5 **Y₁** e **Y₂** cada independentemente é hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de **Y₁** e **X₂** & **X₁** e **Y₂** juntos opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5
10 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, tais como N, O e S, e **X₁** e **X₂** podem juntos opcionalmente formarem com anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, tais como N, O ou S, e

15

quando X é NR₇, ou S (no qual R₇ pode ser hidrogênio, ou C₁₋₆ alquil)

R₁ e **R₂** pode independentemente alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, hidroxil, ciano, nitro, halogênio, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, heterociclilalquil, NH₂, amino substituído, carboxi, -(CH₂)_mC(=O)R₃, -C(=O)NR_xR_y, ou (CH₂)₁₋₄OR', (no qual m é um inteiro 0-2, R₃ é alquil, cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente
25 substituídos (no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao -(CH₂)_mC(=O) através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são

fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, no qual R' é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril, heterociclil ou heteroaril, e no qual R_x e R_y cada independentemente é hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil}, ou R_1 e R_2 juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, $-NH_2$, $-NHC(=O)OR_6$, (no qual R_6 é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclilalquil), $C(=O)NR_xR_y$, ciano, hidroxil, alcoxi, ou mino substituído;

R_4 pode ser hidrogênio; alquil; $-OR_5$; halogênio; $-NH_2$, amino substituído; ciano; carboxi; ou $C(=O)NR_xR_y$ (no qual R_5 , R_x e R_y são conforme definidos acima); ou R_2 e R_4 formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, ou amino substituído (no qual R_3 e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a condição que R_2 e R_4 juntos não formam $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$;

R₇ pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, -OR₅, halogênio, ciano, -NH₂, ou amino substituído;

X₁ e **X₂** cada independentemente pode ser alquil, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil;

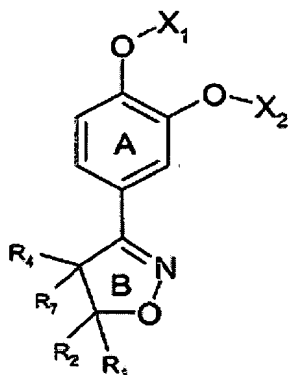
Y pode cada independentemente ser um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou -NR (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

Y₁ e **Y₂** cada independentemente podem ser hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de **Y₁** e **X₂** & **X₁** e **Y₂** juntos opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, tais como N, O e S;

X₁ e **X₂** podem juntos opcionalmente formarem um anel cíclico fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, tais como N, O ou S, e

b. Fórmula Ib é:



Fórmula Ib

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos
 5 farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou
 N-óxidos, no qual

R₁ e **R₂** juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil
 opcionalmente substituído no qual um ou mais substituintes
 10 opcionais são oxo, alquil, alcaril, alquenil, alquinos,
 heterociclilalquil, cicloalquilalquil, -SO₂NR_xR_y, halogênio, -
 NH₂, -(CH₂)_gC(=O)NR_xR_y, NHC(=O)R₆, -NHC(=O)NR_xR_y, -C(=O)OR₃, -
 NHC(=O)R_x, -SO₂R₃, ciano, hidroxil, alcoxi, amino substituído,
 ou -C(=O)R₃ (no R_xR_y, R₆ e R₃ são conforme definidos acima);

15 **R₄** pode ser hidrogênio; alquil, hidroxil, halogênio, ou
 carboxi;

R₇ pode ser hidrogênio; ou alquil;

R₁ pode ser independentemente hidrogênio ou alquil, e **R₂** e **R₄** formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes é um ou mais de oxo, alquil, -C(=O)OR₃, -SO₂R₃, halogênio, hidroxí, alcoxi, -NH₂, ou amino substituído (no qual R₃ é conforme definido acima), com a condição que R₂ e R₄ juntos não formam -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-;

X₁ e **X₂** podem ser hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, heterociclilalquil, -(CH₂)_gC(=O)NR_xR_y, ou -(CH₂)_{g1}C(=O)OR₃ (no qual g pode ser um inteiro de 0-3, e g₁ pode ser um inteiro de 1-3, e R_x, R_y e R₃ são conforme definidos acima);

X₁ e **X₂** juntos podem formar opcionalmente um anel cíclico com o anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos N, O ou S;

no qual **R₃** pode ser alquil, cicloalquil, ou heterociclil;

no qual o halogênio pode ser F, Cl, Br ou I; **R_x** e **R_y** cada independentemente podem ser hidrogênio, alquil, carboxi, cicloalquil, -S(O)_mR₅, aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, e heterociclilalquil; **m** pode

ser um inteiro entre 0-2; R_6 pode ser alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil; e

- 5 no qual R_5 pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil.

Em outro aspecto, são providas composições farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de fosfodiesterase tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo, tal como tal antagonistas de receptor muscarínico (MRA), $\beta 2$ -agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e corticosteróides, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, no qual
15 o PDE-IV é um ou mais compostos tendo a estrutura de Fórmula Ia e Fórmula Ib, conforme descrito aqui.

As composições farmacêuticas de cada um dos aspectos acima podem incluir uma ou mais das seguintes concretizações.
20 Por exemplo, o um ou mais compostos da Fórmula Ia e Fórmula Ib podem ser:

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-6-ol (Composto N° 1),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N-(4-fluorfenil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 2),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 3),

10 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N,N-dimetil-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-sulfonamida (Composto N° 4),

N-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 5),

15 2-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-7-diazaspiro[4,4]non-2-en-7-il}acetamida (Composto N° 6),

20 Sal de hidrocloreto 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-prolil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 7),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 8),

25 N-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 9),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(metilsulfonil)-
1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 10),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
5 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 11),

3-[3,4-bis(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 12),

10 3-(3,4-diisopropoxifenil)-1,7-dioxa-azaspiro[4,4]non-2-
eno (Composto N° 13),

3-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 14),

15

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ona (Composto N° 15),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
20 azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ol (Composto N° 16),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-isopropil-1-oxa-
2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 17),

25 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-
(ciclopropilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno
(Composto N° 18),

N-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 19),

5 7-acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 20),

Terc-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxilato (Composto N° 21),

10

N-butil-N'-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}uréia (Composto N° 22),

15 N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno-8-il}-N'-(2-metoxifenil)uréia (Composto N° 23),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 24),

20

Sal de hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 25),

25 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ona (Composto N° 26),

3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 27),

5 3-[3,4-Bis(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 28),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-en-4-ol (Composto N° 29),

10 (R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 30),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-
(ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno
15 (Composto N° 31),

N-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 32),

20 3-[3,4-Bis(benziloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 33),

4-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)benzeno-1,2-
diol (Composto N° 34),

25

7-Amino-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 35),

Etil 8-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N° 36),

5

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-ácido carboxílico (Composto N° 37),

8-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 38),

10

Etil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N° 39),

15

3-[3-(Difluormetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 40),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)fenol (Composto N° 41),

20

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 42),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,6a-dimetil-3aH-ciclopenta[d]isoxazola-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 43),

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]isoxazol (Composto N° 44),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-6,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(3aH)-ona (Composto N° 45),

Terc-butil-[(3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}amino)carbonil]carbamato (Composto N° 46),

10

N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}ciclopentanocarboxamida (Composto N° 47),

15

8-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 48),

20

8-(Ciclopentilcarbonil)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 49),

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(2-piperidin-1-iletil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 50),

3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 51),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,8-dioxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 52),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3aH-
ciclopenta[d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 53),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-etil-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 54),

10 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-vinil-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 55),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,5,6,7a-
hexahidro-1,2-benzisoxazol (Composto N° 56),

15

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-
tetrahidro-3aH-ciclopenta[d]isoxazole (Composto N° 57),

20 N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}metanosulfonamida (Composto N°
58),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-metil-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 59),

25

3-[3-(Aliloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 60),

3-[3-(2-Cloroetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 61),

5 2-(Ciclopentiloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-
3-il)fenol (Composto N° 62),

3-(4-Butoxi-3-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 63),

10

3-(3-Isobutoxi-4-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 64),

3-(3-Butoxi-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
15 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 65),

3-(3-Butoxi-4-etoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 66),

20 3-(3-Butoxi-4-(ciclohexiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 67),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 68),

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 69),

3-[4-Butoxi-3-(ciclohexilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 70),

5 3-(4-Isobutoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 71),

3-(4-Butoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 72),

10

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 73),

15 3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 74),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 75),

20 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 76),

3-[4-Butoxi-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 77),

25

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 78),

3-(3-Isobutoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 79),

5 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 80),

3-[4-(ciclohexiloxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 81),

10

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 82),

15 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 83),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 84),

20 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 85),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 86),

25

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 87),

3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 88),

5 3-[4-Etoxi-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 89),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 90),

10

3-[4-Butoxi-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 91),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 92),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 93),

20 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 94),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 95),

25

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 96),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 97),

5 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 98),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 99),

10

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 100),

3-[3-Isopropoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
15 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 101),

3-[4-Etoxi-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 102),

20 3-[3-Butoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 103),

3-[3-Butoxi-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 104),

25

3-[3-Butoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 105),

3-[3-Butoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 106),

5 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 107),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 108),

10

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 109),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-
15 dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 110),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 111),

20 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 112),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 113),

25

3-[4-(3-Isobutoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 114),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 115),

5 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 116),

3-[4-Butoxi-3-(cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 117),

10

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 118),

15 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 119),

3-[3-Etoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 120),

20 3-[4-(Cicloheptiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 121),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 122),

25

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 123),

(S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 124),

5 3-[3-Butoxi-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 125),

3-[3-Etoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 126),

10

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 127),

15 3-[4-Butoxi-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 128),

3-(3-Etoxi-4-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 129),

20 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 130),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 131),

25

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 132),

3-(4-Butoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 133),

5 3-(4-Etoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 134),

3-[4-(Morfolin-4-iletoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 135),

10

3-[4-Isopropoxi-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 136),

2-[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-2-
15 metoxifenoxi]ciclopentanol (Composto N° 137),

N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}-2-fluorbenzamida (Composto N°
138),

20

N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}benzamida (Composto N° 139),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6a-tetrahidro-
25 3aH-pirrol[3,4-d]isoxazol (Composto N° 140),

7-(Ciclopentilcarbonil)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 141),

5 Terc-butil 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,6,6a-tetrahidro-5H-pirrol[3,4-d]isoxazole-5-carboxilato (Composto N° 142),

10 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 143),

N-Butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 144),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(metilsulfonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 145),

20 3-[4-Metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 146),

5-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d]isoxazol (Composto N° 147),

25 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-5-(metilsulfonil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4d]isoxazol (Composto N° 148),

4-Bromo 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 149),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,5,6,7a-
5 tetraidro-1,2-benzisoxazol-7(4H)-ona (Composto N° 150),

3-[4-(Difluormetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-
iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
151),
10

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-
iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
152),

15 3-[4-Butoxi-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 153),

3-(3-{[3-(Benziloxi)ciclopentil]oxi}-4-metoxifenil)-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 154),
20

7-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 155),

3-[4-Metoxi-3-(piridin-2-ilmetoxi)-1,7-dioxa-2-
25 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 156),

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 157),

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 158),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 159),

10

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 160),

2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em 3 il)fenol (Composto N° 161),

N-ciclopropil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-2-metoxifenoxi]acetamida (Composto N° 162),

20 Sal de hidrocloreto de 3-[4-metoxi-3-(piperidin-3-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 163),

2-[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-metoxifenoxi]acetamida (Composto N° 164),

25

Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-2-metoxifenoxi]acetato (Composto N° 165),

5 [5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-metoxifenoxi]acetonitrila (Composto N° 166),

3-{3-[(2,6-Dicloropiridin-4-il)metoxi]-4-metoxifenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 167),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi fenil)-5-(4-ácido carboxílico terc-butil éster piperazin-1-il-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-({4-ácido carboxílico terc-butil éster piperazin-1-il) etanona (Composto N° 168),

15 1-{1-[5-(4-Acetil-4-fenil-piperidina-1-carbonil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-4-acetil-4-fenil-piperidin-4-il]-etanona (Composto N° 169),

20 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-pirrolidin-1-il-etanona (Composto N° 170),

25 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(piperidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperidin-1-il-etanona (Composto N° 171),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(pirrolidin-2-ácido carboxílico metil éster-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-[(-pirrolidina-2-ácido carboxílico metil éster-5-il)]-etanona (Composto N° 172),

5

[5-{4-(4-Clorofenil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]]-etanona (Composto N° 173),

10

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)]-etanona (Composto N° 174),

15

[5-(5-Benzil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hepteno-2-(carbonil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-5-benzil-2,5-diazabicciclo-[2,2,1]hept-2-il]-etanona (Composto N° 175),

20

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-piperidin-1-il-metanona (Composto N° 176),

25

4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil-piperazina-1-ácido carboxílico terc-butil éster (Composto N° 177),

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico (Composto N° 178),

5 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico metil éster (Composto N° 179),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona (Composto N° 180),

[1,4]-Bipiperidinil-1-il-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 181),

15

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-il}-etanona (Composto N° 182),

20

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-metil-piperazin-il)-metanona (Composto N° 183),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperazin-1-il-metanona (Composto N° 184),

[4, (4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 185),

5 {4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 186),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazina-1-il)-metanona (Composto N° 187),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-isobutil-1-piperazin-1-il)metanona (Composto N° 188),

15

[3-Hidroximetil-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 189),

20

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (Composto N° 190),

(4-Benzil-piperidin-1-il)-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 191),

5 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-piperidin-4-ona (Composto N° 192),

10 [4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 193),

15 (5-Benzil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 194),

(4-Benzil-piperazin-1-il)-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 195),

20

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico metil amida (Composto N° 196),

25 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico dietil amida (Composto N° 197),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 198),

5

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-piperidina-2-ácido carboxílico metil éster (Composto N° 199),

10

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico amida (Composto N° 200),

15

3-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (Composto N° 201),

3-[3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro[4.4]non-2-en-6-ona (Composto N° 202),

20

3-[3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-7-metil-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-eno-6,9-diona (Composto N° 203),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 204),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 205),

5 3-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 206),

3-(4-Difluormetoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 207),

10 3-(4-Difluor-3-butoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 208),

15 3-(4-Difluormetoxi-3-isobutoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 209),

3-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-
2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 210),

20 3-(3-Benziloxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 211),

3-(4-Difluormetoxi-3-ciclopentiloxi-fenil)-1,7-dioxa-2-
aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 212),

25 3-(3,4-Bis-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 213),

3-(3-Butoxi-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 214),

3-[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-difluormetoxi-
5 fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N°
215),

3-(4-Difluormetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 216),
10

3-(4-Benziloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 217),

3-(3-Cicloheptiloxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-
15 aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 218),

4-(1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-en 3-il)-2-metoxi-
fenol (Composto N° 219),

20 3-[3-(indan-2-iloxi)-4-metoxi-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 220),

3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 221),
25

3-(3-Metoxi-4-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 222),

3-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 223),

5 3-(4-Butoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 224),

3-(4-Ciclopentiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 225),

10

3-(4-Isobutoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 226),

3-(4-Ciclohexiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
15 [4.4] non-2-eno (Composto N° 227),

3-(4-Ciclopropilmetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 228),

20 3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-
2-eno (Composto N° 229),

3-(3-Etoxi-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 230),

25

3-(4-Metoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 231),

3-(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 232),

5 3-(3-Butoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 233),

3-(3-Isobutoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 234),

10

3-[4-metoxi-3-(3-metil-butoxi)-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 235),

3-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
15 [4.4] non-2-eno (Composto N° 236),

3-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 237),

20 3-[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1,7-dioxa-
2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 238),

3-(3-Benziloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 239),

25

5-(1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-en-3-il)-2-metoxi-
fenol (Composto N° 240),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-
spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico isopropil éster
(Composto N° 241),

5

Sal de hidrocloreto de 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-
fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno (Composto N°
242),

10

4-Cloro-N-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-
2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-carbonil]-benzeno
sulfonamina (Composto N° 243),

15

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-
spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,6-difluor-fenil)-
amida (Composto N° 244),

20

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-
spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,4-dicloro-fenil)-
amida (Composto N° 245),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro
[4.5]dec-2-en-8-il]-ácido carbâmico isopropil éster (Composto
N° 246),

25

Sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-en-8-ilamina (Composto N° 247),

5 2-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-il]-isoindole-1,3-diona (Composto N° 248),

7-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-oxa-6-aza-spiro [3.4]oct-6-eno (Composto N° 249),

10

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-eno (Composto N° 250),

15 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,7-diaza-spiro [4.4]non-2-eno-7-ácido carboxílico ter-butil éster (Composto N° 251),

20 Sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,7-diaza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 252),

25 3-[3-((3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 253),

3-[2-Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]propan-1-ol (Composto N° 254),

[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetonitrila (Composto N° 255),

5 4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 256),

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 257),

10

5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 258),

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-
15 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 259),

(5R ou 5S)-3-(3,4-Dimetoxofenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 260),

20 2-(Benziloxi)-4(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenol (Composto N° 261),

2-[2-Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etanol (Composto N° 262),

25

3-[4-Difluormetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 263),

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 264),

5 (5R ou 5S)-3-[4-(Difluormetoxi)-3-metoxifenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 265),

(5S ou 5R)-3-[4-Difluormetoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 266),

10

Etil[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
em-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 267),

15 3-[4-Difluormetoxi)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 268),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
3-il)fenil ciclohexanocarboxilato (Composto N° 269),

20 5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
em-3-il)fenoxi]ácido pentanóico (Composto N° 270),

3-[3-(2,2,2,-Trifluoretoxi)-4-difluormetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 271),

25

3-[3-(ciclopentilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 272),

N-ciclopropil-2-[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 273),

5

2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 274),

2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]-N-metilacetamida (Composto N° 275),

10

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluoretossi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 276),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclopropanocarboxilato (Composto N° 277),

15

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil morfolina-4-carboxilato (Composto N° 278),

20

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil benzoato (Composto N° 279),

5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pentanamida (Composto N° 280),

25

3-[3-Propoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 281),

3-[3-Isopropoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-
5 2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 282),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 283),

10 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(2,2,2-
trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 284),

5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2,-
15 trifluoretoxi)fenol (Composto N° 285),

3-[3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 286),

20 3-[3-Etoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 287),

3-[3-Butoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno10019955 (Composto N° 288),

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 289),

3-{{2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]metil}benzonitrila (Composto N° 290),

5 2-{2-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (Composto N° 291),

10 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 292),

Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)trifluoretoxi]fenoxi]acetato (Composto N° 293),

15 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(difluormetixi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 294),

Terc-butil[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 295),

20

N-ciclopropil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoci]acetamida (Composto N° 296),

25 2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 297),

2-(Ciclopentiloxi)4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 298),

5 N-benzil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2,-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N° 299),

N-Ciclopentil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N° 300),

10

Terc-butil-4-[2-(difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato (Composto N° 301),

15 Sal de hidrocloreto de 3-[4-(difluormetoxi)-3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 302),

20 3-{3-[(1-Acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-(difluormetoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 303),

25 Terc-butil (3S)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 304),

Terc-butil (3R)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato
(Composto N° 305),

5 Terc-butil 3-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi]piperidina-1-carboxilato
(Composto N° 306),

10 Terc-butil (2S)-2-{[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi]metil}pirrolidina-1-
carboxilato (Composto N° 307),

(5R ou 5S)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi) fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 308),

15

(5R ou 5S)-3-[3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 309),

20 (5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 310),

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 311),

25 4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-
isopropoxifenol (Composto N° 312),

(5S ou 5R)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi) fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 313),

5 (5S ou 5R)-3-[3-ciclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi) fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 314),

10 (5S ou 5R)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 315),

(5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 316),

15 2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 317),

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto N° 318),

20 (5R ou 5S)-3-[3-ciclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi) fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 319),

25 (5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 320),

Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 321),

5 Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 322),

10 Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 323),

15 3-[4-(difluormetoxi)-3-{[(2R)-1-propionilpirrolidin-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 324),

20 3-[3-{[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 325),

3-[3-{[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 326),

25 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 327),

(5R ou 5S)-3-[3-enziloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 328),

5 2-(Benziloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 329),

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 330),

10

3-{4-(Difluormetoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 331),

15 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 332),

20 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 333),

25 3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 334),

3-[4-(Difluormetoxi)-3-({1-
[(trifluormetil)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 335),

5 3-[3-[(1-Acetilpiperidin-3-il)oxi]-4-
difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 336),

10 3-{4(Difluormetoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-3-
il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N°
337),

15 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-3-
il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N°
338),

20 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-
(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 339),

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-
(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 340),

25 3-[4-(Difluormetoxi)3-{[1-(etilsulfonil)piperidin-3-
il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N°
341),

3-[3-enziloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 342),

5 2-(Difluormetoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 343),

5-[95R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-
metoxifenil (Composto N° 344).

10

Em outra concretização, β 2-agonísticos podem ser
selecionados de albuterol, salbutamol, biltolterol,
pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina,
bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol,
15 carmoterol, arformoterol, formoterol, ou seus sais
farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes. Em ainda
outra concretização, corticosteróides podem ser selecionados
de alclometasona, ancinonida, amelometasona, beclometasona,
betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol,
20 cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona,
dexbudesonida, diflorasona, difluprednate, fluticasona,
flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona,
metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona,
rimexolona, tixocortol, triancinolona, ulobetasol, ou sais
25 farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

Em outra concretização, inibidores p38 MAP Kinase podem ser selecionados de

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-
5 morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]uréia;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-
oxotiomorfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]uréia;

10 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-
il]-3-[4-(2-piridin-4-iletoxi)naftalen-1-il]uréia;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-
il]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]uréia; e

15

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-
morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]uréia

20 revelados em nosso Pedido de Patente dos Estados Unidos co-
pendente N° 60/605.344.

Outros inibidores p38 kinase podem ser selecionados de,
por exemplo:

25 terc-Butil 4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-
piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 1a),

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 2a),

5

2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 3a),

10

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-metilsulfonil]piperidin-4-il}amino}-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 4a),

15

2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 5a),

20

N-Isopropil-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}amino-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 6a),

25

N-(4-Fluorfenil)-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}amino-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 7a),

2-([1-(Etilfulsonil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7(8H)-ona (Composto N° 8a),

5 2-([1-Benzil-piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 9a),

10 N-(4-Fluorfenil)4-il{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carbotioamida (Composto N° 10a),

15 Metilfenil-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino-N-[4-trifluormetil]fenil]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 11a),

20 6-(2-Metilfenil)-2-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 12a),

6-(2-Metilfenil)-2-([1-metilpiperazin-1-il]amino)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 13a),

2-{{1-(Isopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 14a),

5 *terc*-Butil 4-{{6-(2-clorofenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 15a),

10 6-(2-Metilfenil)-2-(piperidin-1-ilamino)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 16a),

15 2-(Ciclobutilamino)-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 17a),

20 4-{{6-(2-Metilfenil-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino-N-propilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 18a),

N-[(1*S*)-1,2-Dimetilpropil]-4-{{6-(2-metilfenil-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxamida (Composto N° 19a),

25 N-Ciclohexil-4-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxamida (Composto N° 20a),

2-([1-(4-Fluorbenzoil)piperidin-4-il]amino-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 21a),

5

N-(Ciclopentilmetil)-4-([6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 22a),

10

4-([6-(2-Metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino)-N-(1,1,3,3-tetrametilbutil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 23a),

15

4-([6-(2-Metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino)-N-octilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 24a),

20

N-Ciclopentil-4-([6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino)-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 25a),

25

N-Isopropil-4-([6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino)piperidina-1-carbotioamida (Composto N° 26a),

4-[6-(2-Metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}-N-
octilpiperidina-1-carbotioamida (Composto N° 27a),

5 N-terc-Butil-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-
2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-
il]amino}piperidina-1-carbotiamida (Composto N° 28a),

10 6-(2-Metilfenil)-2-[(1-piperimidin-2-ilpiperidin-4-
il)amino]-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 29a),

15 N-Cicloprpil-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-
2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidin-1-
carboxamida (Composto N° 30a),

20 N-[(1R)-1-Ciclohexiletil]-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-
(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-
]pirimidin-2-il]amino}piperidin-1-carboxamida (Composto N°
31a),

2-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-
metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 32a),

6-(2-Metilfenil)-2-([1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 33a),

5 6-(2-Metilfenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 34a),

6-(2-Metilfenil)-2-((1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*-
10]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 35a),

terc-Butil 4-([6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 36a),
15

N-Isopropil-4-([6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 37a),

20 6-(2-Metilfenil)-7-oxo-2-([1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino-1-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-1-ium (Composto N° 38a),

6-(2-Metilfenil)-2-([- (metilsulfonil)piperidin-4-il]amino-1-8-(tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 39a),
25

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 40a),

5 N-Ciclopropil-4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidin-1-carboxamida (Composto N° 41a),

10 6-(2-Metilfenil)-2-{[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 42a),

15 *terc*-Butil 4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 43a),

20 6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 43a),

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 44a),

25 N-Isopropil-4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxamida (Composto N° 45a),

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 46a),

5

terc-Butil 4-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 48a),

10

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 49a),

15

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 50a),

20

2-{[1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 51a),

N-Ciclopropil-4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 52a),

25

N-Ciclopropil-4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 53a),

5 2-[[1-(Benzilpiperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 54a),

10 2-(Ciclobutilamino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 55a),

15 2-(Ciclopropilamino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 56a),

20 2-{[1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 57a),

 2-{[1-(Acetilpiperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 58a),

25 2-{[1-(4-Fluorbenzoilpiperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 59a),

2-([1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 60a),

5

2-([1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 6a),

10

2-([1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 62a),

15

2-([1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 63a),

20

2-([1-Benzoilpiperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 64a),

2-([1-Benzoilpiperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 65a),

25

2-([1-(Fluorbenzoil)piperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 66a),

5 N-(4-Fluorfenil)-4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 67a),

10 2-[(1-Acetilpiperidin-4-il]amino)-6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 68a),

15 N-(4-Fluorfenil)-4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 69a),

20 *terc*-Butil (3S)-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 70a),

(3S)-N-Isopropil-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 71a),

25 *terc*-Butil (3S)-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 72a),

terc-Butil (3R)-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-
tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-
il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 73a),

5

(3R)-N-Isopropil-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3R)-
tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-
il]amino}piperidina-1-carboxamida (Composto N° 74a),

10

(3S)-N-Isopropil-3-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-
tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-
il]amino}piperidina-1-carboxamida (Composto N° 75a),

15

6-(2-Metilfenil)-2-{[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-
il]amino}-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirido[2,3-*d*-
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 76a),

20

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-
il]amino}-8-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolodin-3-il)-
pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 77a),

6-(2-Metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-
il]amino}-8-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolodin-3-il)-
pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 78a),

25

terc-Butil 4-({6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-[(3S)-pirrolidin-3-il]-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 79a),

5 4-({8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}amino)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 80a),

10 Sal de hidrocloreto de 8-[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 81a),

15 (3S)-N-Isopropil-3-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}amino}pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 83a),

20 (3S)-N-Isopropil-3-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}amino}pirrolidina-1-carbotioamina (Composto N° 84a),

25 6-(2-Metilfenil)-2-{{(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il}amino}-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 85a),

2-{[(3S)-1-(Etilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-]
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 86a),

5 2-{[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-]
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 87a),

(3S)-N-Ciclopropil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-]
10]pirimidin-2-il]amino)pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 88a),

(3S)-N-Butil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-]
15]pirimidin-2-il]amino)pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 90a),

(3S)-N-Ciclopentil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-]
20]pirimidin-2-il]amino)pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 91a),

(3S)-N-[(1S)-1,2-Dimetilpropil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-]
25]pirimidin-2-il]amino)pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 92a),

2-{[(3R)-1-Belzilpirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 93a),

5 2-{[(3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 94a),

10 (3S)-N-Ciclohexil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-pirimidin-2-il]amino]pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 95a),

15 (3S)-3-{[6-(2-Metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d-pirimidin-2-il]amino)-N-octilpirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 96a),

20 2-{[(3S)-1-(Ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 97a),

2-{[(3S)-1-(Ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 98a),

6-(2-Metilfenil)-2-{[(3S)-1-pirimidin-3-il]amino}-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 99a),

5 (3S)-N-[(1R)-1-Ciclohexiletil]-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 100a),

10 6-(2-Metilfenil)-2-{[(3S)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 101a),

15 2-{[(3S)-1-(Ciclopentilacetil)pirrolidin-3-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 102a),

20 *terc*-Butil (3S)-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 103a),

terc-Butil 4-{8-[(3S)-1-benzilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 104a),

25 (3S)-N-Isopropil-3-{[6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-(tetrahidrofuran-3-il)-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}pirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 105a),

terc-Butil 4-{[8-(1-benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 106a),

5

terc-Butil 4-{[6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 107a),

10

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-[(metilpiperidin-4-il)amino]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 108a),

15

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-(ciclobutilamino-6-(2-metilfenil)-pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 109a),

20

terc-Butil (3S)-3-{[8-(1-benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 110a),

(3S)-3-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il]amino}-N-isopropilpirrolidina-1-carboxamida (Composto N° 111a),

25

Sal de hidrocloreto de 8-(1-benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 112a),

5 Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 113a),

10 4-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 114a),

15 4-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 115a),

20 4-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-ciclopentilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 116a),

4-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-isobutilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 117a),

25 4-{[8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-[(1R)-1-ciclohexiletil]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 118a),

N-Isopropil-4-6-(2-metilfenil)-8-(metilfenil-4-il)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 119a),

5

N-Ciclopropil-4-6-(2-metilfenil)-8-(metilfenil-4-il)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 120a),

10

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-{[1-(ciclopentilacetil)piperidin-4-il]amino-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 121a),

15

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-{[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 122a),

20

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-{[1-fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 123a),

25

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-{[metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 124a),

8-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-([1-etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 125a),

5 6-(2-Metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 126a),

10 2-([1-Etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 127a),

15 2-([1-Isopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 128a),

20 6-(2-Metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-([1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 129a),

2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il) amino]-6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 130a),

25 2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il] amino]-6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 130a),

terc-Butil 4-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-piperidin-4-il-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxilato (Composto N° 131a),

5

6-(2-Metilfenil)-8-piperidin-4-il]amino]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 132a),

N-Isopropil-4-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-piperidin-4-il-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 132a),

10

N-Isopropil-4-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-8-piperidin-4-il-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxamida (Composto N° 133a),

15

terc-Butil 4-{{8-{{1-isopropilamino) carbonil]piperidin-4-il}-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il}amino}-piperidina-1-carboxilato (Composto N° 134a),

20

Sal de hidrocloreto de N-isopropil-4-{{6-(2-metilfenil)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 135a),

25

N-Isopropil-4-{{2-{{1-((isopropilamino) carbonil]piperidin-4-il}amino)-6-(2-

metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 136a),

4-[2-((Ciclopropilamino) carbonil]piperidin-4-il}amino)-
5 6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-N-
isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 137a),

4-[2-((terc-Butilamino) carbonil]piperidin-4-il}amino)-6-
(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-N-
10 isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 138a),

4-[2-({1-[(Ciclohexilamino) carbonil]piperidin-4-
il}amino)-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-
8(7H)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 139a),
15

N-Isopropil-4-[6-(2-metilfenil)-2-{{1-(morfolin-4-
il carbonil]piperidin-4-il}amino-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-
8(7H)-il]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 140a),

20 4-[2-{{1-(4-Fluorbenzoil]piperidin-4-il}amino)-6-(2-
metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-
isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 141a),

N-Isopropil-4-[6-(2-metilfenil)-2-{{1-
25 metilsulfonil]piperidin-4-il}amino}-7-oxopirido[2,3-*d*-
]pirimidin-8(7H)-il]piperidin-1-carboxamida (Composto N°
142a),

4-[2-{[1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 143a),

5

N-Isopropil-4-[2-{[1-isopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]piperidina -1-carboxamida (Composto N° 144a),

10

4-[2-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 145a),

15

4-[2-[(Benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 146a),

20

4-[2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 147a),

N-Isopropil-4-6-(2-metilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]piperidina-1-carboxamida (Composto N° 148a),

25

4-[2-[(1-Benzilpiperidin-4-il) amino]-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 149a),

5 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-[(1-acetilpiperidin-4-il) amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 150a),

10 4-[2-{[4-Fluorbenzil)piperidin-4-il] amino}-6-(2-metilfenil)oxipirido[2,3-*d*]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 151a),

15 *terc*-Butil 4-({6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il} amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 152a),

20 Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-(piperidin-4-ilamino]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 153a),

25 N-Isopropil-4-({6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il} amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 154a),

N-(terc-Butil)-4-({6-(2-metilfenil)-8-[1-metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 155a),

5

N-Ciclohexil-4-({6-(2-metilfenil)-8-[1-metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 156a),

10

N-(4-Fluorfenil)-4-({6-(2-metilfenil)-8-[1-metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 157a),

15

6-(2-Metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-{{1-morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 158a),

20

6-(2-Metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-{{1-metilsulfonil)piperidin-4-il}amino}pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 159a),

25

2-{{1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il}amino}-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-d-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 160a),

2-{{1-(Isopropilsulfonil)piperidin-4-il}amino}-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 161a),

5 2-{{1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 162a),

10 2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 163a),

15 2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 164a),

20 2-{{1-(4-Fluorbenzoil)piperidin-4-il}amino}-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 165a),

 terc-Butil 4-{{8-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]-pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (Composto N° 166a),

25 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 167a),

4-{{8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-
isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 168a),

5

4-{{8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-
ciclopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 169a),

10

4-{{8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-(*terc*-
butil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 170a),

15

4-{{8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-
ciclohexilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 171a),

20

4-{{8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-
7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il}amino}-N-(4-
fluorfenil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 172a),

8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-
{[morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}pirido[2,3-*d*-
]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 173a),

25

8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 174a),

5 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-{[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 175a),

10 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-{[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 176a),

15 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-{[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 177a),

20 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 178a),

25 *terc*-Butil 4-{[8-[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 179a),

Sal de hidrocloreto de 8-[(3S)-1-acetilpirrolidina-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 180a),

5

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 181a),

10

2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 182a),

15

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-8-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidina-3-il]-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 183a),

20

terc-Butil 4-{[8-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 184a),

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 185a),

25

Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 186a),

5 Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 187a),

10 Sal de hidrocloreto de 6-(2-metilfenil)-2-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 188a),

15 4-[2-[(1-{[4-Fluorfenil)amino]carbonil}piperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-d]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 189a),

20 4-{[8-{[Isopropilamino]carbonil}piperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-il]amino}-N-morfolin-4-ilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 190a),

25 4-[2-{[1-(2,2-Dimetilpropanoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-7-oxopirido[2,3-d]-pirimidin-8(7H)-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 191a),

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[(1-benzilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 192a),

5 N-Ciclopropil-4-9{6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 193a),

10 4-({6-(2-Metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*-]pirimidin-2-il}amino)-N-morfolin-4-ilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 194a),

15 2-{[1-(2,2-Dimetilpropanoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 195a),

20 6-(2-Metilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 196a),

25 2-[(1-Benzilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)-8-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirido[2,3-*d*-]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 197a),

8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-[(1-benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona
(Composto N° 198a),

5 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-{[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 199a),

10 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona
(Composto N° 200a),

15 8-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-[(benzilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona
(Composto N° 201a),

20 4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 202a),

4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}-N-(*terc*-butil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 202a),

4-{{8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 204a),

5 4-{{8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-(4-fluorfenil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 205a),

10 4-{{8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-morfolin-4-ilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 206a),

15 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-
 {[etilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-
 metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 207a),

20 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-{[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 208a),

25 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-
 (ciclopropil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-
 metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 209a),

2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-8-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 210a),

5 8-[(3R)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[(1-benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 211a),

10 8-[(3R)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 212a),

15 8-[(3R)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 213a),

20 8-[(3R)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 214a),

25 8-[(3R)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 215a),

terc-Butil 4-{[8-[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Composto N° 216a),

5 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 217a),

10 4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 218a),

15 4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclopropilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 219a),

20 4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-(terc-butyl)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 220a),

4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 221a),

25 4-{[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-N-(4-fluorfenil)piperidina-1-carboxamida (Composto N° 222a),

4-[[8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino}-N-morfolin-ilpiperidina-1-carboxamida (Composto N° 223a),

5

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-[[metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 224a),

10

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 225a),

15

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)-2-[[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 226a),

20

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 227a),

25

2-[(1-Acetilpirrolidin-4-il]amino]-8-[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 228a),

8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-[(1-benzoilpiperidin-4-il)amino]-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 229a),

5 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 230a),

10 8-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]-2-{[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]amino}-6-(2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Composto N° 231a),

15 revelados em nosso pedido de patente co-pendente N° 2602/DEL/2005;

20 e os compostos que são revelados no Pedido de Patente dos Estados Unidos N° 60/598621, 60/630517, 1098/DEL/2005 e 211/DEL/2005. Os inibidores p38 Kinase podem também serem selecionados de compostos não limitados àqueles descritos em WO98/47892, WO00/43384 e WO98/27098.

25 Exemplos de inibidores p38 Kinase incluem, mas não estão limitados a, Vx-745, conforme revelado em WO98/27098, BIRB-796, conforme revelado em WO00/43384, RWJ-67657, conforme revelado em WO98/47892, e SB-239063, conforme revelado em

WO97/25048. Qualquer referência aos inibidores p38 kinase acima mencionados também inclui quaisquer sais de adição ácido destes que possam existir. Por sais de adição ácido fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis que podem
5 ser formados pelos inibidores p38 kinase são significativos, de acordo com a invenção, sais farmacêuticamente aceitáveis selecionados de entre os sais de ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido
10 succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico e ácido maléico.

Em outra concretização, os corticosteróides podem ser selecionados de alclometasona, ancisonida, amelometasona,
15 beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednate, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato,
20 prednisolona, rimexolona, tixocortol, triancinolona, ulobetasol, rofleponide, KSR, conforme revelados na Patente dos Estados Unidos 4.285-937, ST-126, conforme revelado em EP 1344526, dexametasona, e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos destes. Corticosteróides preferidos incluem, por
25 exemplo, flunisolida, beclometasona, triancilona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclosonida e dexametasona, enquanto budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida são

preferidas. Exemplos de sais possíveis ou derivados incluem: sais de sódio, sulfobenzoatos, fosfatos, isocianatos, acetatos, propionatos, fosfatos de dihidrogênio, palmitatos, pivalatos ou furoatos. Em alguns casos, os corticosteróides
5 podem também ocorrer na forma de seus hidratos.

O um ou mais PDE-IV e o um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA) podem estar presentes nas composições aqui descritas em uma razão de 1:10 a 10:1.

10

O um ou mais PDE-IV e o um ou mais β 2-agonísticos podem estar presentes nas composições aqui descritas em uma razão de 1:10 a 10:1.

15

O um ou mais PDE-IV e o um ou mais inibidores p38 MAP Kinase podem estar presentes nas composições aqui descritas em uma razão de 1:10 a 10:1.

20

O um ou mais PDE-IV e o um ou mais corticosteróides podem estar presentes nas composições aqui descritas em uma razão de 1:10 a 10:1.

25

Em outro aspecto, são providos aqui métodos de tratamento de doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas, compreendendo administrar uma ou mais composições farmacêuticas aqui descritas. As doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas podem

ser selecionadas de enfermidade respiratória, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, coqueluche, granuloma eosinofílica, psoríase e outras doenças de pele proliferativas benignas ou malignas, eczemas, doença

5 intestinal inflamatória, choque endotóxico, choque anafilático, laminite em cavalos, choque séptico, colite ulcerativa, doença de Crohn, dano de reperfusão do miocárdio e cérebro, artrite inflamatória, periodonite, glomerulonefrite crônica, dermatite atópica, urticária, síndrome de angústia

10 respiratória adulta, síndrome de angústia respiratória em criança, rejeição de transplante, rinite, prurido, diabetes insipidus, doenças do olho, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, restenose arterial, aterosclerose, aterosclerose, inflamação neurogênica, dor,

15 tosse, artrite reumatóide, osteoporose, osteoartrite, inflamação, espondilite de enrijecimento, rejeição de transplante, doença de hospedeiro versus enxerto, hipersecreção de ácido gástrico, bacteremia, septicemia induzida por fungo, septicemia induzida por vírus, choque

20 séptico induzido por fungo, choque séptico induzido por vírus, degeneração de tecido crônica mediada por inflamação, degeneração de tecido crônica mediada por citocina, osteoartrite, câncer, caquexia, enfraquecimento muscular, dano da memória por depressão, crescimento de tumor, invasão

25 cancerosa de tireoidite de Hashimoto de tecidos normais (tireóide sub-ativa), doença de Grave (tireóide super-ativa), Lupus e síndrome de imunodeficiência adquirida.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

FIG. 1 - A Figura 1 apresenta um gráfico do efeito
5 sinérgico observado com a combinação de inibidor de PDE IV
com corticosteróide. No referido gráfico, # representa o
porcentual de inibição, C N° 266 se refere ao Composto N° 266
e o Índice de Combinação = 0,21 indica atividade
sinérgica. C N° 266 mostrou sinergia com corticosteróides,
10 indicando potencial para dose inferior.

FIG. 2 - A Figura 2 apresenta um gráfico do efeito
sinérgico observado com a combinação de inibidor de PDE IV
com corticosteróide. No referido gráfico, # representa os
15 valores do porcentual de inibição, C N° 266 se refere ao
Composto N° 266 e o Índice de Combinação = 0,58 indica
atividade sinérgica. C N° 266 (inibidor de PDE IV) mostrou
sinergia com corticosteróides indicando potencial para dose
inferior.

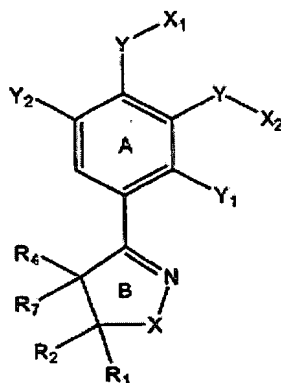
20

FIG. 3 - A Figura 3 apresenta um gráfico do efeito
sinérgico observado com a combinação de antagonista de
receptor muscarínico (MRA) com inibidor de PDE 4. C N° 266
(inibidor de PDE IV) mostrou sinergia com Tiotropium (MRA)
25 indicando uma potencial para dose inferior.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com um aspecto, são providas aqui composições compreendendo um ou mais inibidores de PDE-IV, e pelo menos um outro ingrediente ativo, tal como antagonistas de receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e corticosteróides, e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, no qual o PDE-IV é um ou mais composto tendo a estrutura de Fórmula Ia ou Fórmula Ib, no qual:

a. Fórmula Ia é:



FÓRMULA Ia

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou N-óxidos, no qual

quando X é oxigênio,

R_1 pode ser hidrogênio, alquil, heterociclil, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, ou $(CH_2)_{1-4}OR'$, (no qual m é um inteiro 0-2, R_3 é alquil, cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente substituídos, no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao $-(CH_2)_mC(=O)$ através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, e no qual R' é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril, heterociclil ou heteroaril);

R_2 pode ser $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, $-(CH_2)_{1-4}OR'$, ou $-C(=O)NR_xR_y$ (onde m , R_3 e R' são conforme definidos acima, e no qual R_x e R_y cada independentemente é hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil}, ou R_1 e R_2 juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, $-NH_2$, $-NHC(=O)OR_6$, $-C(=O)NR_xR_y$, ciano, hidroxil, alcoxi, ou amino substituído (no qual R_6 é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclilalquil), com a condição que se R_1 é $-(CH_2)_{1-4}OR'$, então R_2 é também $-(CH_2)_{1-4}OR'$, e com a condição que se R_1 é $C(=O)NR_xR_y$, então R_2 é também $C(=O)NR_xR_y$;

R₄ pode ser hidrogênio; alquil; -OR₅; halogênio; -NH₂, amino substituído; ciano; carboxi; ou C(=O)NR_xR_y (no qual R₅, R_x e R_y são conforme definidos acima); ou **R₂** e **R₄** formam um sistema de
 5 anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, -NH₂ ou amino substituído (no qual R₃ e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a
 10 condição que R₂ e R₄ juntos não formam -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-;

R₇ pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, -OR₅, halogênio, ciano, -NH₂, ou amino substituído;

15 **X₁** e **X₂** cada independentemente é hidrogênio, alquil, alcaril, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heterociclil, heteroaril, heterociclilalquil, -
 (CH₂)_gC(=O)NR_xR_y, -(CH₂)_{g1}C(=O)OR₃; ou heteroarilalquil; no qual
 g₁ é um inteiro de 1-3 (no qual R_x, R_y, g e R₃ são conforme
 20 definidos acima);

Y pode cada independentemente um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou -NR (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

25

Y₁ e **Y₂** cada independentemente é hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de Y_1 e X_2 & X_1 e Y_2 juntos opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, tais como N, O e S, e X_1 e X_2 podem juntos opcionalmente formarem com anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, tais como N, O ou S, e

10 quando X é NR_7 , ou S (no qual R_7 , pode ser hidrogênio, ou C_{1-6} alquil)

R_1 e R_2 pode independentemente alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, hidroxil, ciano, nitro, halogênio, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, heterociclilalquil, NH_2 , amino substituído, carboxi, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, $-C(=O)NR_xR_y$, ou $(CH_2)_{1-4}OR'$, {no qual m é um inteiro 0-2, R_3 é alquil, cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente substituídos (no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao $-(CH_2)_mC(=O)$ através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, no qual R' é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril, heterociclil ou heteroaril, e no qual R_x e R_y cada independentemente é hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil,

alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclíil ou heterociclíilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclíil, heteroarilalquil, ou heterociclíilalquil}, ou **R₁** e **R₂** juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclíil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, -NH₂, -NHC(=O)OR₆, (no qual R₆ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclíilalquil), C(=O)NR_xR_y, ciano, hidroxil, alcoxi, ou grupo substituído;

10

R₄ pode ser hidrogênio; alquil; -OR₅; halogênio; -NH₂, amino substituído; ciano; carboxil; ou C(=O)NR_xR_y (no qual R₅, R_x e R_y são conforme definidos acima); ou **R₂** e **R₄** formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, ou amino substituído (no qual R₃ e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a condição que R₂ e R₄ juntos não formam -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-;

20

R₇ pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, -OR₅, halogênio, ciano, -NH₂, ou amino substituído;

X₁ e **X₂** cada independentemente pode ser alquil, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heterociclíil, heteroarilalquil, ou heterociclíilalquil;

25

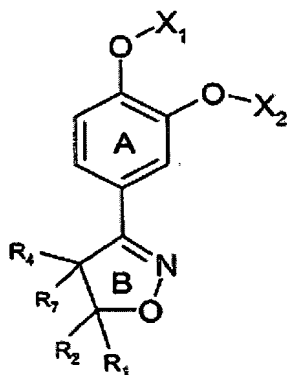
Y pode cada independentemente ser um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou -NR (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

- 5 **Y₁** e **Y₂** cada independentemente podem ser hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de **Y₁** e **X₂** & **X₁** e **Y₂** juntos opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5
10 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, tais como N, O e S;

X₁ e **X₂** podem juntos opcionalmente formarem um anel cíclico fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono
15 no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, tais como N, O ou S.

b. Fórmula Ib é:



Fórmula Ib

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou N-óxidos, no qual

5

R₁ e **R₂** juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituído no qual um ou mais substituintes opcionais são oxo, alquil, alcaril, alquenil, alquinos, heterociclilalquil, cicloalquilalquil, -SO₂NR_xR_y, halogênio, -
 10 NH₂, -(CH₂)_qC(=O)NR_xR_y, NHC(=O)R₆, -NHC(=O)NR_xR_y, -C(=O)OR₃, -NHC(=O)R_x, -SO₂R₃, ciano, hidroxil, alcoxi, amino substituído, ou -C(=O)R₃ (no R_xR_y, R₆ e R₃ são conforme definidos acima);

R₄ pode ser hidrogênio; alquil, hidroxil, halogênio, ou
 15 carboxil;

R₇ pode ser hidrogênio; ou alquil;

R₁ pode ser independentemente hidrogênio ou alquil, e **R₂** e **R₄**
 20 formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes é um ou mais de oxo, alquil, -C(=O)OR₃, -SO₂R₃, halogênio, hidroxil, alcoxi, -NH₂, ou amino substituído
 25 (no qual R₃ é conforme definido acima), com a condição que R₂ e R₄ juntos não formam -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-;

X₁ e **X₂** podem ser hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heteroaril, heterociclíil, heteroarilalquil, heterociclíilalquil, $-(CH_2)_{g_1}C(=O)NR_xR_y$, ou $-(CH_2)_{g_1}C(=O)OR_3$ (no qual g pode ser um inteiro de 0-3, e g₁ pode ser um inteiro de 1-3, e R_x, R_y e R₃ são conforme definidos acima);

X₁ e **X₂** juntos podem formar opcionalmente um anel cíclico com o anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos N, O ou S;

no qual **R₃** pode ser alquil, cicloalquil, ou heterociclíil;

no qual o halogênio pode ser F, Cl, Br ou I; **R_x** e **R_y** cada independentemente podem ser hidrogênio, alquil, carboxi, cicloalquil, $-S(O)_mR_5$, aril, alcaril, heteroaril, heterociclíil, heteroarilalquil, e heterociclíilalquil; **m** pode ser um inteiro entre 0-2; **R₆** pode ser alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil, ou heterociclíilalquil; e

no qual **R₅** pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclíil ou heterociclíilalquil.

Em outro aspecto, são providas composições farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de fosfodiesterase tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo, tal como tal antagonistas de receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e corticosteróides, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, no qual o PDE-IV é um ou mais compostos tendo a estrutura de Fórmula Ia e Fórmula Ib, conforme descrito aqui.

As composições farmacêuticas de cada um dos aspectos acima podem incluir uma ou mais das seguintes concretizações. Por exemplo, o um ou mais compostos da Fórmula Ia e Fórmula Ib podem ser:

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-6-ol (Composto N° 1),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N-(4-fluorfenil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-7-carboxamida (Composto N° 2),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 3),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N,N-dimetil-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-sulfonamida (Composto N° 4),

N-butyl-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 5),

5 2-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-oxa-2-7-diazaspiro[4,4]non-2-en-7-il}acetamida (Composto N° 6),

Sal de hidrocloreto 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-prolil-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno

10 (Composto N° 7),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-morfolin-4il-etil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 8),

15 N-butyl-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 9),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(metilsulfonil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 10),

20

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-diazaspiro[4,4]dec-2-eno (Composto N° 11),

3-[3,4-bis(2-morfolin-4-etoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
25 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 12),

3-(3,4-diisopropoxi)-1,7-dioxa-azaspiro[4,4]non-2-eno
(Composto N° 13),

3-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
5 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 14),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ona (Composto N° 15),

10 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ol (Composto N° 16),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-isopropil-1-oxa-
2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 17),

15

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-
(ciclopropilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno
(Composto N° 18),

20 N-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 19),

7-acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 20),

25

Terc-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-
2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxilato (Composto N° 21),

N-butyl-N'-(3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}uréia (Composto N° 22),

5 N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno-8-il}-N'-(2-metoxifenil)uréia (Composto N° 23),

10 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 24),

Sal de hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 25),

15

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ona (Composto N° 26),

20 3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 27),

3-[3,4-Bis(ciclopentiloximetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 28),

25 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-4-ol (Composto N° 29),

(R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 30),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-
5 (ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno
(Composto N° 31),

N-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 32),

10

3-[3,4-Bis(benziloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 33),

4-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)benzeno-1,2-
15 diol (Composto N° 34),

7-Amino-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 35),

20 Etil 8-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-
oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N°
36),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
25 azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-ácido carboxílico (Composto N° 37),

8-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 38),

5 Etil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N° 39),

3-[3-(Difluormetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 40),

10 2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il) fenol (Composto N° 41),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 42),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,6a-dimetil-3aH-ciclopenta[d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 43),

20 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]isoxazole (Composto N° 44),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-6,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(3aH)-ona (Composto N° 45),

25 Ter-butil-[(3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il)amino]carbonil]carbamato (Composto N° 46),

N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}ciclopentanocarboxamida (Composto
N° 47),

5

8-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 48),

8-(Ciclopentilcarbonil)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-
10 metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N°
49),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(2-piperidin-1-
iletil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 50),

15

3'-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 51),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,8-dioxa-2-
20 azaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 52),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3aH-
ciclopenta[d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 53),

25 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-etil-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 54),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-vinil-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 55),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,5,6,7a-
hexahidro-1,2-benzisoxazole (Composto N° 56),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-
tetrahidro-3aH-ciclopenta[d]isoxazole (Composto N° 57),

10 N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}metanosulfonamida (Composto N°
58),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-metil-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 59),

3-[3-(Aliloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 60),

20 3-[3-(2-Cloroetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 61),

2-(Ciclopentiloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-
3-il)fenol (Composto N° 62),

25

3-(4-Butoxi-3-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 63),

3-(3-Isobutoxi-4-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 64),

5 3-(3-Butoxi-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 65),

3-(3-Butoxi-4-etoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 66),

10

3-(3-Butoxi-4-(ciclohexil)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 67),

15 3-[3-(Ciclohexilmetiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 68),

3-[3-(Ciclohexilmetiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 69),

20 3-[4-Butoxi-3-(ciclohexilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 70),

3-(4-Isobutoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 71),

25

3-(4-Butoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 72),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 73),

5 3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxo-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 74),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 75),

10

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 76),

3-[4-Butoxi-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
15 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 77),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 78),

20 3-(3-Isobutoxi-4-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 79),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 80),

25

3-[4-(ciclohexiloxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 81),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-ciclopentiloxi]fenil-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 82),

5 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 83),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 84),

10

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 85),

15 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 86),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 87),

20 3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 88),

3-[4-Etoxi-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 89),

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 90),

3-[4-Butoxi-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 91),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 92),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 93),

10

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 94),

15 3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 95),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 96),

20 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 97),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 98),

25

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 99),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 100),

5 3-[3-Isopropoxi-4-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 101),

3-[4-Etoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 102),

10

3-[3-Butoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 103),

15 3-[3-Butoxi-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 104),

3-[3-Butoxi-4-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 105),

20 3-[3-Butoxi-4-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 106),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 107),

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 108),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 109),

5 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 110),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 111),

10

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 112),

15 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 113),

3-[4-(3-Isobutoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 114),

20 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 115),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 116),

25

3-[4-Butoxi-3-(cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 117),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 118),

5 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 119),

3-[3-Etoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 120),

10

3-[4-(Cicloheptiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 121),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
15 azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 122),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 123),

20 (S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 124),

3-[3-Butoxi-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 125),

25

3-[3-Etoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 126),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 127),

5 3-[4-Butoxi-3-etoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 128),

3-(3-Etoxi-4-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 129),

10

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 130),

15 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 131),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 132),

20 3-(4-Butoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 133),

3-(4-Etoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 134),

25

3-[4-(Morfolin-4-iletoksi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 135),

3-[4-Isopropoxi-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 136),

5 2-[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-2-
metoxifenoxi]ciclopentanol (Composto N° 137),

10 N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}-2-fluorbenzamida (Composto N°
138),

 N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}benzamida (Composto N° 139),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6^a-tetrahidro-
3aH-pirrolo[3,4-d]isoxazole (Composto N° 140),

20 7-(Ciclopentilcarbonil)-3-(ciclopentiloxi-4-
metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N°
141),

 Terc-butil 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-
3a,4,6,6a-tetrahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazole-5-carboxilato
(Composto N° 142),

25

 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 143),

N-Butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 144),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(metilsulfonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 145),

3-[4-Metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 146),

10

5-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrollo[3,4-d]isoxazole (Composto N° 147),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-5-(metilsulfonil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrollo[3,4d]isoxazole (Composto N° 148),

4-Bromo 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 149),

20

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,5,6,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-7(4H)-ona (Composto N° 150),

25 3-[4-(Difluormetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 151),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 152),

5 3-[4-Butoxi-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 153),

3-(3-([3-(Benziloxi)ciclopentil]oxi)-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 154),

10

7-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 155),

15 3-[4-Metoxi-3-(piridin-2-ilmoetoxi)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 156),

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 157),

20 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 158),

25 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 159),

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-isopropoxifenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 160),

2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(1,7-dioxa-2-
5 azaspiro[4,4]non-2-em 3 il)fenol (Composto N° 161),

N-ciclopropil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-3 il)
2-metoxifenoxiacetamida (Composto N° 162),

10 Sal de hidrocloreto de 3-[4-metoxi-3-(piperidin-3-
iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
163),

2-[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-
15 metoxifenoxi]acetamida (Composto N° 164),

Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-
metoxifenoxi]acetato (Composto N° 165),

20 [5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-
metoxifenoxi]acetonitrila (Composto N° 166),

3-{3-[(2,6-Dicloropiridin-4-il)metoxi]-4-metoxifenil}-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 167),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi fenil)-5-(4-ácido
carboxílico ter-butiléster-piperazin-1-il-carbonil)-4,5-

dihidroxisoxazol-5-il)-({4-ácido carboxílico-terc butil éster piperazina-1-il) etanona (Composto N° 168),

1-{1-[5-(4-Acetil-4-fenil-piperidina-1-carbonil)-3-(3-
5 ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-4-
acetil-4-fenil-piperidin-4-il]-etanona (Composto N° 169),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)5-(pirrolidina-1-
carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-pirrolidin-1-il-etanona
10 (Composto N° 170),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)5-(piperidina-1-
carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperidin-1-il-etanona
(Composto N° 171),

15

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(pirrolidin-2-
ácido carboxílico metil éster-1-carbonil)-4,5-dihidro-
isoxazol-5-il) [{-pirrolidina-2-ácido carboxílico metil éster-
5-il]-etanona (Composto N° 172),

20

[5-{4-(4-Clorofenil-4-hidroxi piperidina-1-carbonil)-3-
(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-
[4-clorofenil-4-hidroxi piperidin-1-il]-etanona (Composto N°
173),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(hidroximetil piperidin-1-il)-etanona (Composto N° 174),

5 [5-(5-Benzil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hepteno-2-(carbonil-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-5-benzil-2,5-diazobicciclo-[2,2,1]hept-2-il-etanona (Composto N° 175),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-piperidin-1-il-metanona (Composto N° 176),

15 4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil-piperazina-1-ácido carboxílico terc-butil éster (Composto N° 177),

20 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico (Composto N° 178),

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico metil éster (Composto N° 179),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona (Composto N° 180),

[1,4]-Bipiperidinil-1-il-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 181),

5

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-il}-etanona (Composto N° 182),

10

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-metil-piperazin-il)-metanona (Composto N° 183),

15

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperazin-1-il-metanona (Composto N° 184),

20

[4,(4-Cloro-fenil_4-hidroxi-piperidin-1-il]-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 185),

25

{4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 186),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazina-1-il)-metanona (Composto N° 187),

5 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-isobutil-1-piperazin-1-il)metanona (Composto N° 188),

10 [3-Hidroximetil-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 189),

15 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (Composto N° 190),

(4-Benzil-piperidin-1-il)-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 191),

20

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-piperidin-4-ona (Composto N° 192),

25 [4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 193),

(5-Benzil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 194),

5

(4-Benzil-piperazin-1-il)-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 195),

10

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico metil amida (Composto N° 196),

15

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico dietil amida (Composto N° 197),

20

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 198),

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-piperidin-2-ácido carboxílico metil éster (Composto N° 199),

25

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico amida (Composto N° 200),

5 3-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (Composto N° 201),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro[4.4]non-2-en-6-ona (Composto N° 202),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-7-metil-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-eno-6,9-diona (Composto N° 203),

15 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 204),

20 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 205),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 206),

25 3-(4-Difluormetoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 207),

3-(4-Difluor-3-butoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 208),

5 3-(4-Difluormetoxi-3-isobutoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 209),

3-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-
2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 210),

10 3-(3-Benziloxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 211),

3-(4-Difluormetoxi-3-ciclopentiloxi-fenil)-1,7-dioxa-2-
aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 212),

15

3-(3,4-Bis-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 213),

20 3-(3-Butoxi-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 214),

3-(3-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-difluormetoxi-fenil)-
1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 215),

25 3-(4-Difluormetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 216),

3-(4-Benziloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 217),

3-(3-Cicloheptiloxi-4-difluoretoksi-fenil)-1,7-dioxa-2-
5 aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 218),

4-(1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-em 3-il)-2-metoxi-
fenoxi (Composto N° 219),

10 3-[3-(indan-2-iloxi)-4-metoxi-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 220),

3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 221),
15

3-(3-Metoxi-4-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 222),

3-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
20 [4.4] non-2-eno (Composto N° 223),

3-(4-Butoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 224),

25 3-(4-Ciclopentiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 225),

3-(4-Isobutoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 226),

3-(4-Ciclohexiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
5 [4.4] non-2-eno (Composto N° 227),

3-(4-Ciclopropilmetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 228),

10 3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-
2-eno (Composto N° 229),

3-(3-Etoxi-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 230),

15

3-(4-Metoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 231),

3-(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
20 [4.4] non-2-eno (Composto N° 232),

3-(3-Butoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 233),

25 3-(3-Isobutoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 234),

3-[4-etoxi-3-(3-metil-butoxi)-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 235),

5 3-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 236),

3-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 237),

10 3-[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 238),

3-(3-Benziloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 239),

15

5-1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-3-il)-2-metoxi-fenol (Composto N° 240),

20 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico isopropil éster (Composto N° 241),

Sal de hidrocloreto de 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno (Composto N° 242),

25

4-Cloro-N-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-carbonil]-benzeno sulfonamina (Composto N° 243),

5 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,6-difluor-fenil)-amida (Composto N° 244),

10 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,4-dicloro-fenil)-amida (Composto N° 245),

15 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-en-8-il]-ácido carbâmico isopropil éster (Composto N° 246),

20 Sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-en-8-ilamina (Composto N° 247),

2- [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-il]-isoindole-1,3-diona (Composto N° 248),

25 7-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-oxa-6-aza-spiro [3.4]oct-6-eno (Composto N° 249),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro
[4.5]dec-2-eno (Composto N° 250),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,7-diaza-
5 spiro [4.4]non-2-eno-7-ácido carboxílico ter-butil éster
(Composto N° 251),

Sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-
fenil)-1-oxa-2,7-diaza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N°
10 252),

3-[3-((3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il)oxi]-4-
(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 253),
15

3-[2-Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
eno (Composto N° 254),

[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
20 3-il)fenoxi]acetonitrila (Composto N° 255),

4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-
metoxifenol (Composto N° 256),

25 4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-
metoxifenol (Composto N° 257),

5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 258),

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-
5 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 259),

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxofenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 260),

10 2-(Benziloxi)-4(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenol (Composto N° 261),

2-[2-Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etanol (Composto N° 262),

15

3-[4-Difluormetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 263),

20 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluormetoxo)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 264),

(5S ou 5R)-3-[4-(Difluormetoxi)-3-metoxofenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 265),

25 (5S ou 5R)-3-[4-Difluormetoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 266),

Etil[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 267),

5 3-[4-Difluormetoxi)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 268),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenil ciclohexanocarboxilato (Composto N° 269),

10 5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]ácido pentanóico (Composto N° 270),

3-[3-(2,2,2,-Trifluoretoxi)-4-difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 271),

15

3-[3-(ciclopentilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 272),

20 N-ciclopropil-2-[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 273),

2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 274),

25

2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]-N-metilacetamida (Composto N° 275),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluormetoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 276),

5 2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
3-il)fenil ciclopropanocarboxilato (Composto N° 277),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
3-il)fenil morfolina-4-carboxilato (Composto N° 278),

10

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
3-il)fenil benzoato (Composto N° 279),

5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
15 en-3-il)fenoxi]pentanamida (Composto N° 280),

3-[3-Propoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 281),

20 3-[3-Isopropoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 282),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluormetoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 283),

25

3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 284),

5 5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2,-trifluorteoxi)fenol (Composto N° 285),

3-[3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 286),

10

3-[3-Etoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 287),

15 3-[3-Butoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-enol10019955 (Composto N° 288),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 289),

20 3-{[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]metil}benzonitrila (Composto N° 290),

25 2-{2-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (Composto N° 291),

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 292),

5 Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)trifluoretoxi]fenoxi]acetato (Composto N° 293),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(difluormetixi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 294),

10 Terc-butil[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 295),

15 N-ciclopropil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoci]acetamida (Composto N° 296),

2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 297),

20 2-(Ciclopentiloxi)4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 298),

N-benzil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2,-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N° 299),

N-Ciclopentil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N° 300),

5 Terc-butil-4-[2-(difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato (Composto N° 301),

10 Sal de hidrocloreto de 3-[4-(difluormetoxi)-3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 302),

15 3-{3-[(1-Acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-(difluormetoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 303),

20 Terc-butil (3S)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 304),

Terc-butil (3R)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 305),

25 Terc-butil 3-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato (Composto N° 306),

Terc-butil (2S)-2-{{2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi}metil}pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 307),

5

(5R ou 5S)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 308),

(5R ou 5S)-3-[3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 309),

10

(5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 310),

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 311),

15

4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto N° 312),

20

(5S ou 5R)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 313),

(5S ou 5R)-3-[3-ciclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 314),

25

(5S ou 5R)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 315),

5 (5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 316),

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 317),

10 4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto N° 318),

(5R ou 5S)-3-[3-ciclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
15 (Composto N° 319),

(5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 320),

20 Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 321),

25 Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 322),

Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 323),

5 3-[4-(difluormetoxi)-3-[(2R)-1-propionilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 324),

10 3-[3-[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 325),

15 3-[3-[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]oxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 326),

20 3-[4-(Difluormetoxi)-3-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]oxi]fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 327),

(5R ou 5S)-3-[3-enziloxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 328),

25 2-(Benziloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 329),

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 330),

5 3-{4-(Difluormetoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 331),

10 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 332),

15 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 333),

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 334),

20 3-[4-(Difluormetoxi)-3-({1-[(trifluormetil)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 335),

25 3-[3-[(1-Acetilpiperidin-3-il)oxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 336),

3-{4(Difluormetoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 337),

5 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 338),

10 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 339),

15 3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 340),

20 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(etilsulfonil)piperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 341),

3-[3-enziloxi)-4-(2,2,2-trifluoretossi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 342),

25 2-(Difluormetoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 343),

5-[95R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-metoxifenil (Composto N° 344).

São providas aqui formas de dosagem farmacêutica
5 compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de Fórmula Ia e Fórmula Ib, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Em outro aspecto, são providas aqui formas de dosagem
10 farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de Fórmula Ia e Fórmula Ib, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA), e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A forma de dosagem
15 farmacêutica pode também incluir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais corticosteróides, um ou mais agonísticos β_2 , um ou mais inibidores p38 MAP kinase, um ou mais anticolinérgicos, um ou mais antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de
20 leucotrieno, um ou mais inibidores de EGFR kinase, ou um ou mais inibidores de PDE-IV adicionais, ou combinações destes.

Em outro aspecto, são providas aqui formas de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente
25 efetiva de um ou mais compostos de Fórmula Ia e Fórmula Ib, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas β_2 , e um ou mais excipientes farmacêuticamente

aceitáveis. As formas de dosagem farmacêutica podem também incluir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais corticosteróides, um ou mais agonísticos de receptor muscarínicos, um ou mais inibidores p38 MAP kinase, um ou
5 mais anticolinérgicos, um ou mais antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de leucotrieno, um ou mais inibidores de EGFR kinase, ou um ou mais inibidores de PDE-IV adicionais, ou combinações destes.

10 Em ainda outro aspecto, são providas aqui formas de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de Fórmula Ia e Fórmula Ib, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais inibidores p38 MAP kinase, e um ou mais
15 excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As formas de dosagem farmacêutica podem também incluir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas β_2 , um ou mais agonísticos de receptor muscarínicos, um ou mais corticosteróides, um ou mais anticolinérgicos, um ou mais
20 antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de leucotrieno, um ou mais inibidores de EGFR kinase, ou um ou mais inibidores de PDE-IV adicionais, ou combinações destes.

25 Em ainda outro aspecto, são providas aqui formas de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de Fórmula

Ia e Fórmula Ib, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais corticosteróides, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As formas de dosagem farmacêutica podem também incluir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas β_2 , um ou mais agonísticos de receptor muscarínicos, um ou mais inibidores p38 MAP kinase, um ou mais anticolinérgicos, um ou mais antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de leucotrieno, um ou mais inibidores de EGFR kinase, ou um ou mais inibidores de PDE-IV adicionais, ou combinações destes.

Os antagonistas β_2 podem ser escolhidos daqueles descritos na técnica, ou subseqüentemente descobertos. Os antagonistas β_2 podem incluir, por exemplo, um ou mais compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos N°s 3.705.233; 3.644.353; 3.642.896; 3.700.681; 4.579.985; 3.994.974; 3.937.838; 4.419.364; 5.126.375; 5.243.076; 4.992.474; ou 4.011.258.

20

Antagonistas β_2 adequados incluem, por exemplo, um ou mais de albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

25

Corticosteróides adequados podem ser escolhidos daqueles descritos na técnica. Corticosteróides adequados podem incluir, por exemplo, um ou mais compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos N°s 3.312.590; 3.983.233; 5 3.929.768; 3.721.687; 3.436.389; 3.506.694; 3.639.434; 3.992.534; 3.928.326; 3.980.778; 3.780.177; 3.652.554; 3.947.478; 4.076.708; 4.124.707; 4.158.055; 4.298.604; 4.335.121; 4.081.541; 4.226.862; 4.290.962; 4.587.236; 4.472.392; 4.472.393; 4.242.334; 4.014.909; 4.098.803; 10 4.619.921; 5.482.934; 5.837.699; 5.889.015; 5.278.156; 5.015.746; 5.976.573; 6.337.324; 6.057.307; 6.723.713; 6.127.353; ou 6.180.781.

Corticosteróides adequados podem incluir, por exemplo, 15 um ou mais de alclometasona, ancinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednate, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, 20 hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triancinolona, tolterodina, oxibutinin, ulobetasol, rofleponida, KSR 592, conforme revelados na Patente dos Estados Unidos N° 4.285.937, ST-126, conforme revelado em EP 1344526, 25 dexametasona, e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos destes. Corticosteróides preferidos incluem, por exemplo, funisolida, beclometasona, triancinolona, budesonida,

fluticasona, mometasona, ciclosonida e dexametasona, budesonida branca, fluticasona, mometasona, ciclosonida. Exemplos de sais possíveis ou derivados incluem: sais de sódio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogênio fosfatos, palmitatos, pivalatos ou fluoratos. Em alguns casos, os corticosteróides podem também ocorrer na forma de seus hidratos.

Antagonistas de receptor muscarínico (MRA) adequados incluem substâncias que direta ou indiretamente bloqueiam a ativação de receptores colinérgicos muscarínicos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, aminas quaternárias (por exemplo, sais de tiotropium, metantelina, ipratropium, propantelina), aminas terciárias (por exemplo, diciclomina, scopolamina), e aminas tricíclicas (por exemplo, telenzepina). Outros antagonistas de receptor muscarínico adequados incluem benztropina (comercialmente disponível como COGENTIN de Marck), hexahidro-sila-difenidol hidrocloreto (HHSID hidrocloreto revelado em Lambrecht *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 10 (Suppl):60 (1989); (+/-)-3-quinuclidinil xanteno-9-carboxilato hemioxalato (QNX-hemioxalato; Birdsall *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 4:459(1983); telenzepina dihidrocloreto (Coruzzi *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 302:232 (1989); e Kawashima *et al.*, *Gen. Pharmacol.*, 21:17 (1990)), e atropina.

Anticolinérgicos adequados incluem, por exemplo, sais de ipatropium, sais de oxitropium, sais dos compostos conhecidos de WO 02/32899; tropenol N-metil-2,2-difenilpropionato, scopina N-metil-2,2-difenilpropionato, scopina N-metil-2-flúor-2,2-difenilacetato e tropenol N-metil-2-flúor-2,2-difenilacetato; bem como sais dos compostos conhecidos de WO 02/32898; tropenol N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbenzilato, scopina N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbenzilato, scopina N-metil-4,4'-diclorobenzilato, scopina N-metil-4,4'-difluorbenzilato, tropenol N-metil-3,3'-difluorbenzilato, scopina N-metil-3,3'-difluorbenzilato, e tropenol N-etil-4,4'-difluorbenzilato, opcionalmente na forma de seus hidratos e solvatos. Por sais são significativos aqueles compostos que contêm, em adição aos cátions acima mencionados, como contra-íon, um ânion com uma carga negativa simples selecionado entre o cloro, bromo e metanosulfonato.

Anticolinérgicos particulares incluem, por exemplo, tiotropium brometo, ipatropium brometo, ixitropium brometo, tropenol 2,2-difenilpropionato metobrometo, scopina 2,2-difenilpropionato metobrometo, scopina 2-flúor-2,2-difenilacetato metobrometo, tropenol 2-flúor-2,2-difenilacetato metobrometo, tropenol 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilato monobrometo, scopina 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilato metobrometo, scopina 4,4'-diclorobenzilato metobrometo, scopina 4,4'-difluorbenzilato metobrometo, scopina 4,4'-diclorobenzilato metobrometo,

scopina 4,4'-difluorbenzilato metobrometo, tropenol 3,3'-difluorbenzilato metobrometo, scopina difluorbenzilato metobrometo, e tropenol 4,4'-difluorbenzilato etilbrometo.

5 Agentes antialérgicos adequados incluem, por exemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, hexaclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina,
10 dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratadina e meclizina. Agentes antialérgicos particulares incluem, por exemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, lorotadina, ebastina, deslorotadina e mizolastina. Qualquer referência aos agentes
15 antialérgicos acima mencionados também inclui sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis destes, que possam existir.

 Antagonistas de PAF adequados incluem, por exemplo, 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)3-propanon-1-il]-6H-tieno[3,2,f][1,2,4]triazolo[4,3,α][1,4]diazepina e 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2,f][1,2,4]triazolo[4,3,a]diazepina.

25

 Inibidores adequados de EGFR kinase incluem, por exemplo, 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-

oxotetrahidrofuran-5-il)carbonil]piperazin-1-il}-etoxi)-6-
 [(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluorfenil)amino]-7-[4-[(S)-6-metil-2-oxomorfolin-4-
 il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-
 5 cloro-4-fluorfenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxomorfolin-4-
 il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluorfenil)amino]-7-[2-[(S)-6-metil-2-oxomorfolin-4-
 il)etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluorfenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-
 10 [(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-
 ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-
 {[4-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropil-
 metoxiquinazolina e 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-3-
 (morfolin-4-il)propiloxi]-7-metoxiquinazolina. Qualquer
 15 referência aos inibidores de EGFR kinase acima mencionados
 também pode incluir quaisquer sais de adição de ácido
 farmacologicamente aceitáveis destes que possam existir. Por
 sais de adição ácido fisiologicamente ou farmacologicamente
 aceitáveis destes que podem ser formados pelos inibidores de
 20 EGFR kinase são significativos, de acordo com a invenção,
 sais farmacêuticamente aceitáveis selecionados entre os sais
 de ácido hidrocloreto, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico,
 ácido fosfórico, ácido metanolsulfônico, ácido acético, ácido
 fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico,
 25 ácido tartárico, ou ácido malêico. Os sais de inibidores de
 EGFR kinase selecionados entre os sais de ácido acético,
 ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico,

ácido fosfórico e ácido metanolsulfônico são preferidos de acordo com a invenção.

Inibidores de PDE-IV adicionais adequados incluem, por exemplo, enprofilina, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325, 366, BY343, D-4396 (Sch-351951), V-11294A, Z-15370 e AWD-12-281. Inibidores de PDE-IV particulares incluem enprofilina, roflumilast, ariflo, Z15370 e AWD-12-281. Qualquer referência aos inibidores de PDE-IV acima mencionados pode incluir quaisquer sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes que possam existir. Por sais de adição ácido fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados pelos inibidores de PDE-IV acima mencionados, é significativo, de acordo com a invenção, sais farmaceuticamente aceitáveis selecionados entre os sais de ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanolsulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ou ácido malêico. De acordo com a invenção, os sais selecionados entre o acetato, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, e metanosulfonato são preferidos neste contexto.

Os antagonistas de leucotrieno podem ser selecionados dos compostos não limitados àqueles descritos em US 5.565.473, US 5.583.152, US 4.859.692 ou US 4.780.469.

Exemplos de antagonistas de leucotrieno incluem, mas não estão limitados a, montelukast, zafirlukast, pranlukast e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

5 O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais preparados de bases ou ácidos não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas e orgânicas, e ácidos inorgânicos ou orgânicos. Sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, de amônia, de 10 cálcio, de cobre, férricos, ferrosos, de lítio, de magnésio, mangânicos, manganosos, de potássio, de sódio, de zinco, ou similares.

Sais derivados de bases não-tóxicas orgânicas 15 farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amins primária, secundária e terciária, amins substituídas incluindo amins substituídas que ocorrem naturalmente, amins cíclicas, e resinas de troca de íon básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2- 20 dibenziletilenodiamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de 25 poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina e trometamina.

Quando um composto da presente invenção é básico, sais podem ser preparados de ácidos não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácidos acético, benzenosulfônico, benzoico, cítrico, etanosulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, hidrobrômico, 5 hidroclórico, isetiônico, láctico, malêico, málico, mandélico, metanosulfônico, nítrico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, e p-toluenosulfônico.

10 As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas pelas seguintes rotas, por exemplo, oral, tópica, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intramuscular, subcutânea, intranasalmente, por 15 inalação, retalmente ou vaginalmente.

Preparações de forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersíveis, cápsulas, supositórios, pastilhas, emplastros, capas de gel, magmas, drágeas, cremes, pastas, 20 loções, discos ou ungüentos. Preparações de forma líquida incluem soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires, aerossóis, inalações, pulverizações nasais e pulverizações orais.

25 O composto ativo pode ser misturado sob condição estéril com transportador farmacologicamente aceitável e quaisquer

preservativos ou tampões necessários conforme podem ser requeridos.

Composições farmacêuticas para uso nos métodos aqui
5 descritos podem ser preparadas por qualquer dos métodos de
farmácia, mas todos os métodos incluem a etapa de trazer em
associação o ingrediente ativo com o transportador que
constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as
composições são preparadas por mistura uniforme e intimamente
10 do ingrediente ativo com transportadores líquidos
farmaceuticamente aceitáveis, ou transportadores sólidos
finamente divididos, ou ambos, e, em seguida, se necessário,
moldando o produto na apresentação desejada.

15 Transportadores comumente usados incluem um ou mais de
amido de milho, lactose, talco, fosfato de cálcio, estearato
de cálcio, estearato de magnésio, ácido esteano, sorbitol,
celulose microcristalina, manitol, gelatina, gomas sintéticas
ou naturais, tais como carboximetilcelulose, metilcelulose,
20 alginato, dextrin, goma acácia, goma karaya, goma de feijão
de alfarrobeira. Adicionalmente, outros excipientes, tais
como diluentes, ligantes, lubrificantes, desintegrantes,
agentes de coloração e aromatizantes, podem ser empregados.
Por exemplo, um tablete pode ser preparado por compressão ou
25 moldagem, opcionalmente com um ou mais excipientes
farmaceuticamente aceitáveis. Tabletes comprimidos podem ser
preparados pela compressão em uma máquina apropriada, o

ingrediente ativo em uma forma de escoamento livre, tais como pós ou grânulos, opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente de dispersão ou ativo de superfície. Tabletes moldados podem ser produzidos por moldagem em uma máquina adequada, uma mistura do composto de pó umidificado com um diluente líquido inerte.

Em adição às formas de dosagem comum colocadas acima, os ingredientes terapeuticamente ativos podem também serem administrados por meios de liberação controlada e/ou dispositivos de liberação para proporcionar a liberação de taxa controlada de qualquer um ou mais componentes ou ingredientes ativos para otimizar os efeitos terapêuticos desejados. Formas de dosagem adequadas para liberação sustentada incluem tabletes em camadas contendo camadas de taxas de desintegração variantes, ou matrizes poliméricas de liberação controlada impregnadas com os componentes ativos e moldadas na forma de tablete ou cápsulas contendo tais matrizes poliméricas porosas encapsuladas.

20

A "matriz polimérica" serve essencialmente para modular as cinéticas de liberação de droga, e para estabilizar a droga metaestável. Devido a sua versatilidade, os polímeros representam material de eleição para sistemas de distribuição de matriz. De fato as matrizes poliméricas podem ser proficuamente usadas em, por exemplo, distribuição oral, sistemas implantáveis, engenharia de tecido, liberação de

DNA/RNA, sistemas de distribuição inteligentes, e conjugação de polímero.

A grandeza de uma dose profilática ou terapêutica de um
5 ou mais compostos aqui descritos na prevenção aguda ou
crônica, tratamento ou controle de uma enfermidade ou
condição variará com a severidade da condição a ser tratada,
e com a rota de administração. A dose e talvez a frequência
da dose, também variarão de acordo com a idade, peso
10 corpóreo, e resposta do paciente individual. As faixas de
dose diária totais adequadas podem ser prontamente
determinadas por aqueles técnicos no assunto. Em geral, a
faixa de dose diária total para um ou mais compostos aqui
descritos, para a condição aqui descrita, pode variar de
15 cerca de 1 mg a cerca de vários gramas administrados em doses
simples ou divididas, de acordo com a aplicação particular, e
a potência do ingrediente ativo. Quantidades de dosagem
adequadas podem ser determinadas usando-se dosagens pequenas
que são menores do que a dose ótima. Tais dosagens pequenas
20 podem ser aumentadas até que efeito ótimo seja alcançado. As
quantidades de dosagem podem ser divididas e administradas
como doses divididas, se desejado.

Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV de Fórmula Ia e
25 Fórmula Ib, e antagonistas de receptor muscarínico (MRA),
podem estar presentes nas composições aqui descritas em
razões de cerca de 1:10 a 10:1. Inibidores de fosfodiesterase

de tipo IV e antagonistas de receptor muscarínico (MRA), podem estar presentes nas composições aqui descritas em razões de cerca de 1:1, 2:1, 1:2, 1:3, 3:1, 1:5 e ainda 5:1.

5 Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV de Fórmula Ia e Fórmula Ib e antagonistas $\beta 2$ podem estar presentes em razões de cerca de 1:10 a 10:1. Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV e antagonistas $\beta 2$ podem também estar presentes nas composições aqui descritas em razões de cerca de 1:1, 2:1,
10 1:2, 1:3, 3:1, 1:5 e ainda 5:1.

 Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV de Fórmula Ia e Fórmula Ib e inibidores p38 MAP kinase podem estar presentes nas composições aqui descritas em razões de cerca de 1:10 a
15 10:1. Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV e inibidores p38 MAP kinase podem também estar presentes nas composições aqui descritas em razões de cerca de 1:1, 2:1, 1:2, 1:3, 3:1, 1:5 e ainda 5:1.

20 Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV de Fórmula Ia e Fórmula Ib e corticosteróides podem estar presentes nas composições aqui descritas em razões de cerca de 1:10 a 10:1. Inibidores de fosfodiesterase de tipo IV e corticosteróides podem também estar presentes nas composições aqui descritas
25 em razões de cerca de 1:1, 2:1, 1:2, 1:3, 3:1, 1:5 e ainda 5:1.

A presente invenção também proporciona métodos para tratamento ou prevenção de enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas. Os métodos incluem administrar a um mamífero em necessidade desta uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos aqui descritos de Fórmula Ia e Fórmula Ib, e quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos outro ingrediente ativo, tais como um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA), agonísticos β_2 , um ou mais corticosteróides, ou um ou mais inibidores p38 MAP kinase, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção também proporciona métodos para tratamento ou prevenção de enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas. Os métodos incluem administrar a um mamífero em necessidade desta uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos aqui descritos, de Fórmula Ia e Fórmula Ib, e quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos outro ingrediente ativo, tais como um ou mais anticolinérgicos, um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA), um ou mais antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de leucotrieno, um ou mais inibidores de EGFR kinase, um ou mais inibidores de PDE-IV, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda outros métodos incluem administração concorrente ou seqüencial a um mamífero em necessidade desta: a) uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade
5 terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos aqui descritos, de Fórmula Ia e Fórmula Ib, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis; e b) uma ou mais formas de dosagem compreendendo quantidades terapeuticamente efetivas de pelo menos um ingrediente ativo, tais como um ou
10 mais corticosteróides, um ou mais agonísticos β_2 , ou um ou mais inibidores p38 MAP kinase, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda outros métodos incluem administração concorrente
15 ou seqüencial a um mamífero em necessidade desta: a) uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos aqui descritos, de Fórmula Ia e Fórmula Ib, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis; e b) uma ou mais
20 formas de dosagem compreendendo quantidades terapeuticamente efetivas de pelo menos o outro ingrediente ativo, tais como um ou mais antagonistas de receptor muscarínico, um ou mais anticolinérgicos, um ou mais antialérgicos, um ou mais antagonistas de PAF, um ou mais antagonistas de leucotrieno,
25 um ou mais inibidores de EGFR kinase ou um ou mais inibidores de PDE-IV adicionais, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Em outra concretização, são providos métodos para tratar ou prevenir doenças ou enfermidades auto-imunes e/ou inflamatórias e/ou alérgicas, compreendendo administrar um ou
5 mais compostos de composições farmacêuticas aqui descritas. Tais doenças ou enfermidades auto-imunes e/ou inflamatórias e/ou alérgicas incluem, por exemplo, enfermidade respiratória, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, coqueluche, granuloma eosinofílica,
10 psoríase e outras doenças de pele proliferativas benignas ou malignas, eczemas, doença intestinal inflamatória, choque endotóxico, choque anafilático, laminite em cavalos, choque séptico, colite ulcerativa, doença de Crohn, dano de reperfusão do miocárdio e cérebro, artrite inflamatória,
15 perodonite, glomerulonefrite crônica, dermatite atópica, urticária, síndrome de angústia respiratória adulta, síndrome de angústia respiratória em criança, rejeição de transplante, rinite, prurido, diabetes insipidus, doenças do olho, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal,
20 restenose arterial, aterosclerose, aterosclerose, inflamação neurogênica, dor, tosse, artrite reumatóide, osteoporose, osteoartrite, inflamação, espondilite de enrijecimento, rejeição de transplante, doença de hospedeiro versus enxerto, hipersecreção de ácido gástrico, bacteriana, septicemia
25 induzida por fungo, septicemia induzida por vírus, choque séptico induzido por fungo, choque séptico induzido por vírus, degeneração de tecido crônica mediada por inflamação,

degeneração de tecido crônica mediada por citoquina, osteoartrite, câncer, caquexia, enfraquecimento muscular, dano da memória por depressão, crescimento de tumor, invasão cancerosa de tireoidite de Hashimoto de tecidos normais
5 (tireóide sub-ativa), doença de Grave (tireóide super-ativa), Lupus e síndrome de imuno deficiência adquirida.

Conquanto a presente invenção tenha sido descrita em termos de suas concretizações específicas, certas
10 modificações e equivalentes serão aparentes àqueles técnicos no assunto, e são incluídos dentro do escopo da presente invenção. Os exemplos são providos para ilustrar aspectos particulares da revelação, e não limitam o escopo da presente invenção conforme definida pelas reivindicações.

15

EXEMPLOS

Métodos de Ensaio Biológico

20 Exemplo 1: Ensaio *in vivo* para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com inibidores p38 MAP Kinase

Ensaio baseado em célula para liberação de TNF- α :

25

Sangue foi coletado em heparina ou recipientes de vácuo de EDTA de voluntários humanos saudáveis e Células

Mononucleares de Sangue Periférico isoladas usando-se gradiente Ficoll Hypaque. As células foram re-suspensas em meio RPMI 1640 livre de soro a uma concentração de 2 milhões de células/ml. 1 ml desta suspensão de célula foi co-incubado
5 com 20 µl de composto, sozinho ou em combinação, por 10 minutos em uma placa de microtítulo de 96 cavidades de fundo plano. Os compostos foram dissolvidos em DMSO inicialmente, e diluídos no meio para uma concentração final de 0,2% de DMSO. LPS (1 µg/ml, concentração final) foi, em seguida, adicionado
10 a um volume de 10 µl por cavidade. Após 30 minutos, 20 µl de soro de novilho fetal (concentração final de 10%) foram adicionados a cada cavidade. As culturas foram incubadas durante toda a noite a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de ar. Os sobrenadantes foram então removidos e testados
15 por ELISA para liberação de TNF-α usando-se um kit comercial (por exemplo, BD Bioscience). O nível de TNF-α nas cavidades tratadas foi comparado com os controles tratados do veículo, e a potência inibitória do composto foi expressa como valores IC₅₀ calculados a partir da percentagem de valores de inibição
20 pelo uso de prisma de almofada Graph.

Percentagem de inibição = $100 - [(\text{Percentagem de droga TNF-}\alpha \text{ tratada}) / (\text{Percentagem de TNF-}\alpha \text{ no veículo tratado})] \times 100$

25

IC₅₀ de inibição de liberação de TNF-α:

O composto N° 266 (inibidor de PDE IV) e inibidores p38 MAP Kinase (Composto N° 44a, Composto N° 46a, Composto N° 47a e Vx-745, conforme revelado em WO 98/27098, exibiu em seguida a IC₅₀ na inibição de liberação de TNF- α de PBMCs.

5

Composto	IC ₅₀ (nM)
Composto N° 266	76
Composto N° 44a	3
Composto N° 46a	2
Composto N° 47a	22
Vx-745, conforme revelado em WO 98/27098	14

O composto N° 266 (inibidor de PDE IV) e inibidores p38 MAP Kinase (Composto N° 44a, Composto N° 46a, Composto N° 47a e Vx-745, conforme revelado em WO 98/27098, exibiu, em seguida, um índice de combinação (CI) na inibição de liberação de TNF- α de PBMCs humanos.

10

TABELA 2

Composto	Índice de Combinação (CI)	Indicação
Composto N° 266 + Vx-745, conforme	0,34	Sinergia

revelado em WO 98/27098		
Composto N° 266 + Composto N° 44a	0,25	Sinergia
Composto N° 266 + Composto N° 46a	0,62	Sinergia
Composto N° 266 + Composto N° 47a	0,16	Sinergia

O composto N° 266 de inibidor de PDE 4 inibiu a liberação de TNF alfa com um valor IC_{50} de 76 nM. Ele exibiu uma resposta sinérgica com Composto N° 44a, Composto N° 46a, Composto N° 47a e Vx-745, conforme revelado em WO 98/27098, de inibidores p38 MAP Kinase na inibição da liberação de TNF alfa em PBMCs humanos.

Exemplo 2: Ensaio *in vitro* para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com agonísticos β_2 - Medição de Elevação cAMP Intracelular em Células U937

Células U937 são crescidas (linha de célula promonocítica humana) em RPMI 1640 livre de endotoxina + meio HEPES contendo 10% (v/v) de soro bovino fetal inativado por calor e 1% (v/v) de uma solução antibiótica (5000 IU/ml de penicilina, 5000 μ l/ml de estreptomicina). As células são re-suspensas ($0,25 \times 10^6/200 \mu$ l) em solução tampão Krebs e são incubadas a 37°C por 15 minutos na presença de compostos testes ou veículo (20 μ l). A geração de cAMP é iniciada pela adição de 50 μ l de 10 μ M de prostaglandina (PGE2). A reação é cessada após 15 minutos, pela adição de HCl 1 N (50 μ l), e é

colocada no gelo por 30 minutos. A amostra é centrifugada (450 g, 3 minutos), e níveis de cAMP são medidos no sobrenadante pelo uso de kit de ensaio imuno-absorvente ligado à enzima cAMP (Assay Designs). A percentagem de
5 inibição é calculada pela fórmula seguinte, e o valor IC₅₀ é calculado com estes valores usando prisma de almofada Graph.

Percentagem de inibição = 100 - [(Percentagem conversão em droga tratada)/(Percentagem de conversão no veículo
10 tratado)] x 100

Exemplo 3: Ensaios funcionais *in vitro* para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com agonísticos beta

15

Animais e anestesia

Cobaia é obtida (400-600 mg) e traquéia é removida sob anestesia (sódio pentobarbital, 300 mg/kg i.p), e é
20 imediatamente mantida em tampão frio Krebs Henseleit. Indomethacin (10 µM) está presente através de todo tampão KH para prevenir a formação de prostanóides broncoativos.

Experimentos da traquéia:

25

O tecido de fáscia aderente é limpo e cortado em tiras de igual tamanho (com aproximadamente 4-5 anéis de traquéia

em cada tira). O epitélio é cuidadosamente removido por friccionamento, minimizando dano ao músculo liso. A traquéia é aberta ao longo da superfície dorsal média com a banda do músculo liso intacta, e uma série de cortes transversais é produzida de lados alternados de modo que não atravessem a preparação completamente. A extremidade oposta dos anéis cortados é fixada com a ajuda de uma linha de coser. O tecido é montado em banhos de tecido isolados contendo 10 ml de tampão Krebs Henseleit mantido a 37°C, e borbulhado com carbogênio, a uma tensão basal de 1 gm. O tampão é mudado 4-5 vezes por cerca de uma hora. O tecido é equilibrado por 1 hora com 1 μ M de carbacol ou 10 μ M de histamina para estabilização. O tecido é lavado por 30 minutos, seguido uma pré-contração com histamina (10 μ M) ou carbacol (1 μ M). A tensão que é desenvolvida é permitida estabilizar por 15-20 minutos, seguido pela adição cumulativa de beta-agonístico antes da incubação com dose sub-ótima de inibidor de PDE IV. A resposta contrátil de tecidos é registrada, ou no sistema de aquisição de dados Powerlab, ou em um poligráfico Grass (Modelo 7). O relaxamento como percentagem é expresso da resposta máxima de carbacol. O dado é expresso como média $\pm$ S.E médio para n observações. O EC₅₀ é calculado como a concentração, produzindo 50% do relaxamento máximo para 1 μ M de carbacol. A percentagem de relaxamento é comparada entre os tecidos tratado e de controle usando-se teste t não-paramétrico ímpar. Um valor p de < 0,05 é considerado para ser estatisticamente significativo.

Exemplo 4: Ensaio in vivo para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com beta-agonísticos

5 Hiper-reatividade de via aérea induzida (AHR) por Lipopolissacarídeo (LPS) e neutrofilia

Tratamento de droga:

10 Beta-agonísticos (1 ng/kg a 1 mg/kg) e inibidor de PDE4 (1 ng/kg a 1mg/kg) são instilados intratraquealmente, ou sozinhos, ou em combinação.

Método:

15

Ratos wistar machos pesando 200 ± 20 mg são usados no estudo. Os ratos devem ter acesso livre a alimento e água. No dia do experimento, os animais são expostos a lipopolissacarídeos (LPS, 100 µg/ml) por 40 minutos. Um grupo de ratos tratados com veículo deve ser exposto à salina tamponada por fosfato (PBS) por 40 minutos. Duas horas após exposição à LPS/PBS, os animais são colocados dentro de uma pletismografia de corpo total (Bruxco Electronics, USA), e expostos a PBS, ou aumentando-se acetilcolina (1, 6, 12, 24, 25 48 e 96 mg/ml) aerosol até que valores Penh (índice de resistência de via aérea) de ratos alcancem 2 vezes o valor (PC 100) visto com PBS sozinho. Os parâmetros respiratórios

são registrados online usando-se software Biosystem XA, (Bruxco Electronics, USA). Penh, em qualquer dose escolhida de acetilcolina, é expreso como percentagem de resposta de PBS e valores de PC100 (2 vezes do valor PBS) computados
 5 usando-se uma análise de regressão não-linear. A percentagem de inibição é computada usando-se a seguinte fórmula.

$$\text{Percentagem de inibição} = [\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{TESTE}}] / [\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{PBS}}] \times 100$$

10

onde

$\text{PC100}_{\text{LPS}}$ = PC100 no grupo provocado com grupo tratado com veículo com LPS

15

$\text{PC100}_{\text{TESTE}}$ = PC100 em grupo tratado com uma dada dose de composto teste

$\text{PC100}_{\text{PBS}}$ = PC100 no veículo tratado provocado com PBS

20

Imediatamente após a resposta de hiper-reatividade da via aérea ser registrada, lavagem etalizada e broncoalveolar (BAL) é realizada. O fluido de lavagem coletado é centrifugado a 3000 rpm por 5 minutos a 4°C. A pélete é
 25 coletada e re-suspensa em 1 ml de HBSS. A contagem de leucócito total é determinada na amostra re-suspensa. Uma porção de suspensão a ser citocentrifugada e manchada com

mancha de Leishmann para contagem de leucócito diferencial. As contagens de leucócito e Neutrófilos totais são expressas como contagem de célula (milhões de células ml^{-1} de BAL). Percentagem de inibição I computada usando-se a seguinte
5 fórmula.

$$\% \text{ de inibição} = [\text{NC}_{\text{LPS}} - \text{NC}_{\text{TESTE}}] / [\text{NC}_{\text{LPS}} - \text{NC}_{\text{PBS}}] \times 100$$

onde

10

NC_{LPS} = Percentagem de neutrófilo no grupo tratado com veículo provocado com LPS

NC_{TESTE} = Percentagem de neutrófilo em grupo tratado com
15 uma dada dose de composto teste

NC_{PBS} = Percentagem de neutrófilo no grupo de veículo tratado provocado com PBS

20 Os valores de ED_{50} são computados a partir dos dados de percentagem de inibição usando-se software Graph Pad (Graphpad Software Inc., USA).

25 Exemplo 5: Ensaio *in vitro* para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com corticosteróides

Ensaio baseado em célula para liberação de $\text{TNF-}\alpha$

Sangue foi coletado em heparina ou recipientes de vácuo de EDTA de voluntários humanos saudáveis e Células Mononucleares de Sangue Periférico isoladas usando-se gradiente Ficoll Hypaque. As células foram re-suspensas em meio RPMI 1640 livre de soro a uma concentração de 2 milhões de células/ml. 1 ml desta suspensão de célula foi co-incubado com 20 µl de composto, sozinho ou em combinação (inibidor de PDE IV e corticosteróide), por 10 minutos em uma placa de microtítulo de 96 cavidades de fundo plano. Os compostos antes mencionados foram dissolvidos em DMSO inicialmente, e diluídos no meio para uma concentração final de 0,2% de DMSO. LPS (1 µg/ml, concentração final) foi, em seguida, adicionado a um volume de 10 µl por cavidade. Após 30 minutos, 20 µl de soro de novilho fetal (concentração final de 10%) foram adicionados a cada cavidade. As culturas foram incubadas durante toda a noite a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de ar. Os sobrenadantes foram então removidos e testados por ELISA para liberação de TNF-α usando-se um kit comercial (por exemplo, BD Bioscience). O nível de TNF-α nas cavidades tratadas foi comparado com os controles tratados do veículo, e a potência inibitória do composto foi expressa como valores IC₅₀ calculados a partir da percentagem de valores de inibição pelo uso de prisma de almofada Graph. Os valores IC₅₀ dos compostos testes são encontrados para estarem na faixa de concentração inferior de µM a nM.

Percentagem de inibição = $100 - [(\text{Percentagem de droga TNF-}\alpha \text{ tratada}) / (\text{Percentagem de TNF-}\alpha \text{ no veículo tratado})] \times 100$

5 Um efeito sinérgico foi observado com a combinação de inibidor de PDE IV com corticosteróide, que pode ser visto a partir dos gráficos apresentados nas Figuras 1 a 3. De acordo com a Figura 1, C N° 266 mostrou sinergia com corticosteróides, indicando potencial para dose inferior.

10

Exemplo 6: Ensaio in vivo para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com corticosteróides

Modelo de neutrofilia de rato induzido por LPS

15

Tratamento de droga

Inibidor de PDE-4 e corticosteróides foram instilados intratraquealmente sob anestesia em doses diferentes, ou
20 sozinhos ou em combinação.

Exigência de LPS: Uma hora após instilação da droga, (LPS 20 µg/200 µl de PBS) foi instilado intratraquealmente. Um grupo de ratos tratados com veículo foi instilado com 200
25 µl de salina tamponada com fosfato (PBS), e serviu como controle negativo.

Lavagem broncoalveolar (BAL): Duas horas após exigência de LPS, lavagem broncoalveolar foi realizada; os animais foram sacrificados usando-se tiopentone de sódio (150 mg/kg/i.p). A traquéia foi canulada, e BAL foi realizada usando-se solução de sal Hank's Buffer (HBSS) (5 ml x 10 vezes). O fluido da lavagem broncoalveolar foi centrifugado a 800 g por 5 minutos a 4°C, e a pélete foi re-suspensa em 1 ml de HBSS. A contagem de leucócito total foi realizada na amostra re-suspensa pelo uso de hemocitômetro. Uma preparação de citocentrífuga foi feita usando-se o fluido de lavagem broncoalveolar re-suspensa em uma lâmina de vidro, manchada com mancha de Leichmann e, em seguida, contagem de leucócito diferencial foi realizada para computação de neutrófilo. A significância estatística de cada parâmetro em grupos de tratamento diferentes foi determinada com relação ao grupo de controle de veículo usando-se análise de uma via de variação, seguido por teste "t" de Dunnett para comparação múltipla. Um nível p menor ou igual a 0,05 foi considerado para ser estatisticamente significativo.

A percentagem de inibição foi computada usando-se a seguinte fórmula.

$$\% \text{ de inibição} = [\text{Neu}_{\text{LPS}} - \text{Neu}_{\text{TESTE}}] / [\text{Neu}_{\text{LPS}} - \text{Neu}_{\text{PBS}}] \times 100$$

onde

Neu_{LPS} = Contagem de neutrófilo no grupo provocado por LPS tratado com veículo

5 NC_{TESTE} = Contagem de neutrófilo no grupo tratado com uma dada dose de composto teste

NC_{PBS} = Percentagem de neutrófilo no grupo provocado com PBS

10 O efeito sinérgico foi visto com a combinação de inibidor de PDE IV com corticosteróides que é aparente a partir do gráfico apresentado na Figura 2. C N° 266 (inibidor de PDE IV) mostrou sinergia com corticosteróides indicando potencial para dose inferior.

15

Exemplo 7: Ensaio *in vivo* para avaliar a eficiência de inibidores de PVD-IV em combinação com Antagonistas de Receptor Muscarínico (MRA)

20

Tratamento de droga:

MRA (1 ng/kg a 1 mg/kg) e inibidor de PDE-IV (1 ng/kg a 1mg/kg) foram instilados intratraquealmente sob anestesia, ou sozinhos, ou em combinação.

25

Método:

Ratos wistar machos pesando 200 ± 20 mg foram usados no estudo. Os ratos tinham acesso livre a alimento e água. No dia do experimento, os animais foram expostos a lipopolissacarídeos (LPS, $100 \mu\text{g/ml}$) por 40 minutos. Um grupo de ratos tratados com veículo foi exposto à salina tamponada por fosfato (PBS) por 40 minutos. Duas horas após exposição à LPS/PBS, os animais foram colocados dentro de uma pletismografia de corpo total (Bruxco Electronics, USA), e expostos a PBS, ou aumentando-se acetilcolina (1, 6, 12, 24, 48 e 96 mg/ml) aerosol até que valores Penh (índice de resistência de via aérea) de ratos alcancem 2 vezes o valor (PC 100) visto com PBS sozinho. Os parâmetros respiratórios foram registrados online usando-se software Biosystem XA, (Bruxco Electronics, USA). Penh, em qualquer dose escolhida de acetilcolina foi expresso como percentagem de resposta de PBS e usando-se uma análise de regressão não-linear PC100 (2 vezes do valor de PBS), valores foram computados. A percentagem de inibição foi computada usando-se a seguinte fórmula.

$$\text{Percentagem de inibição} = [\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{TESTE}}] / [\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{PBS}}] \times 100$$

onde

$\text{PC100}_{\text{LPS}}$ = PC100 no grupo tratado com veículo e grupo provocado com LPS

$PC100_{TESTE}$ = PC100 em grupo tratado com uma dada dose de composto teste

5 $PC100_{PBS}$ = PC100 no grupo tratado por veículo provocado com PBS

10 Imediatamente após a resposta de hiper-reatividade da via aérea ser registrada, os animais foram sacrificados e lavagem broncoalveolar (BAL) realizada. O fluido de lavagem coletado foi centrifugado a 3000 rpm por 5 minutos a 4°C. A pélete foi coletada e re-suspensa em 1 ml de HBSS. A contagem de leucócito total foi realizada na amostra re-suspensa. Uma
15 porção de suspensão foi citocentrifugada e manchada com mancha de Leishmann para contagem de leucócito diferencial. As contagens de leucócito e Neutrófilos totais foram expressas como contagem de célula (milhões de células ml^{-1} de BAL). A percentagem de inibição foi computada usando-se a seguinte fórmula.

20

$$\% \text{ de inibição} = [NC_{LPS} - NC_{TESTE}] / [NC_{LPS} - NC_{PBS}] \times 100$$

onde

25 NC_{LPS} = Percentagem de neutrófilo no grupo tratado com veículo provocado com LPS

NC_{TESTE} = Percentagem de neutrófilo em grupo tratado com uma dada dose de composto teste

NC_{PBS} = Percentagem de neutrófilo no grupo de tratado com
5 veículo provocado com PBS

Um efeito sinérgico foi observado com a combinação de antagonista de receptor muscarínico (MRA) com inibidor de PDE 4, que pode ser visto a partir do gráfico apresentado na
10 Figura 3. C N° 266 (inibidor de PDE IV) mostrou sinergia com Tiotropium (MRA) indicando uma potencial para dose inferior.



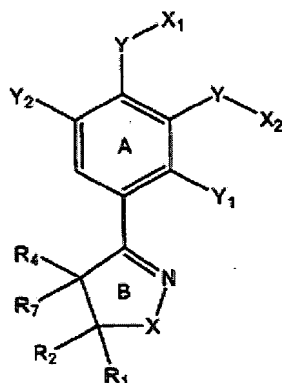
PI0617673-9

1/54

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende um ou mais inibidores de fosfodiesterase de tipo
5 IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro ingrediente ativo
selecionado a partir de antagonistas de receptor muscarínico
(MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38 MAP Kinase, e
corticosteróides, e um ou mais excipientes farmacêuticamente
aceitáveis, no qual o PDE-IV é um ou mais compostos tendo a
10 estrutura de Fórmula Ia ou Fórmula Ib, no qual

a. Fórmula Ia é:



Fórmula Ia

15 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos
farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou
N-óxidos, no qual

quando X é oxigênio,

R_1 é hidrogênio, alquil, heterociclil, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, ou $(CH_2)_{1-4}OR'$, (no qual m é um inteiro 0-2, R_3 é alquil, 5 cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente substituídos, no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao $-(CH_2)_mC(=O)$ através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, e no qual R' é alquil, 10 alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril, heterociclil ou heteroaril);

R_2 é $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, $-(CH_2)_{1-4}OR'$, ou $-C(=O)NR_xR_y$ {onde m, R_3 e R' são conforme definidos acima, e no qual R_x e R_y cada 15 independentemente é hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, 20 heteroarilalquil, ou heterociclilalquil}, ou R_1 e R_2 juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, $-NH_2$, $-NHC(=O)OR_6$, $-C(=O)NR_xR_y$, ciano, hidroxil, alcoxi, ou amino substituído (no 25 qual R_6 é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclilalquil), com a condição que

se R_1 é $-(CH_2)_{1-4}OR'$, então R_2 é também $-(CH_2)_{1-4}OR'$, e com a condição que se R_1 é $C(=O)NR_xR_y$, então R_2 é também $C(=O)NR_xR_y$;

R_4 é hidrogênio; alquil; $-OR_5$; halogênio; $-NH_2$, amino substituído; ciano; carboxi; ou $C(=O)NR_xR_y$ (no qual R_5 , R_x e R_y são conforme definidos acima); ou R_2 e R_4 formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, $-NH_2$ ou amino substituído (no qual R_3 e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a condição que R_2 e R_4 juntos não formam $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$;

R_7 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, $-OR_5$, halogênio, ciano, $-NH_2$, ou amino substituído;

X_1 e X_2 cada independentemente é hidrogênio, alquil, alcaril, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heterociclil, heteroaril, heterociclilalquil, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$, $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$; ou heteroarilalquil; no qual g_1 é um inteiro de 1-3 (no qual R_x , R_y , g e R_3 são conforme definidos acima);

Y é cada independentemente um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou $-NR$ (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

Y_1 e Y_2 cada independentemente é hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de Y_1 e X_2 & X_1 e Y_2 juntos
5 opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, e X_1 e X_2 podem juntos opcionalmente formarem com anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, e

10

quando X é NR_7 , ou S (no qual R_7 , pode ser hidrogênio, ou C_{1-6} alquil)

R_1 e R_2 é independentemente alquil, alquenil, alquinil,
15 alcoxi, hidroxil, ciano, nitro, halogênio, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, heterociclilalquil, NH_2 , amino substituído, carboxi, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, $-C(=O)NR_xR_y$, ou $(CH_2)_{1-4}OR'$, {no qual m é um inteiro 0-2, R_3 é alquil, cicloalquil, heterociclil, ou R_p ou R_q opcionalmente
20 substituídos (no qual R_p é anel heterociclil ou heteroaril, no qual os anéis são fixados ao $-(CH_2)_mC(=O)$ através de N, e R_q é anel heterociclil ou heteroaril no qual os anéis são fixados a $-(CH_2)_mC(=O)$ através de C, no qual R' é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou insaturado, aril,
25 heterociclil ou heteroaril, e no qual R_x e R_y cada independentemente é hidrogênio, alquil, C_3-C_6 alquenil, C_3-C_6 alquinil, cicloalquil, carboxi, $-S(O)_mR_5$ (no qual R_5 é

hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil), aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil}, ou R_1 e R_2 juntos
 5 formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituídos no qual o substituinte opcional é oxo, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, nitro, $-NH_2$, $-NHC(=O)OR_6$, (no qual R_6 é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil ou heterociclilalquil), $C(=O)NR_xR_y$, ciano,
 10 hidroxil, alcoxi, ou grupo substituído;

R_4 é hidrogênio; alquil; $-OR_5$; halogênio; $-NH_2$, amino substituído; ciano; carboxi; ou $C(=O)NR_xR_y$ (no qual R_5 , R_x e R_y são conforme definidos acima); ou R_2 e R_4 formam um sistema de
 15 anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes são um ou mais de alquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, ou amino substituído (no qual R_3 e R_x e R_y são conforme definidos acima), com a
 20 condição que R_2 e R_4 juntos não formam $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$;

R_7 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, $-OR_5$, halogênio, ciano, $-NH_2$, ou amino substituído;

25 X_1 e X_2 cada independentemente é alquil, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil;

Y é cada independentemente um átomo de oxigênio; um átomo de enxofre; ou -NR (no qual R é hidrogênio, acil, aril, ou alquil);

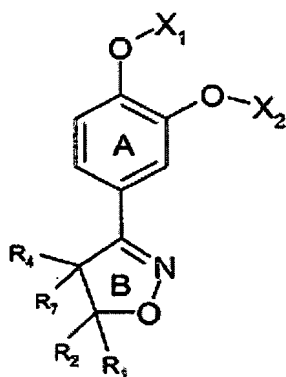
5

Y_1 e Y_2 cada independentemente é hidrogênio; alquil; -OR; -SR; ou -NHR (no qual R é conforme definido acima);

no qual qualquer de Y_1 e X_2 & X_1 e Y_2 juntos
10 opcionalmente formam um anel fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 1-3 heteroátomos, tais como N, O e S;

X_1 e X_2 podem juntos opcionalmente formarem um anel
15 cíclico fundido com o anel A, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos, e

b. Fórmula Ib é:



20

Fórmula Ib

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros ou N-óxidos, no qual

5

R_1 e R_2 juntos formam um anel cicloalquil ou heterociclil opcionalmente substituído no qual um ou mais substituintes opcionais são oxo, alquil, alcaril, alquenil, alquinos, heterociclilalquil, cicloalquilalquil, $-SO_2NR_xR_y$, halogênio, -
 10 NH_2 , $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$, $NHC(=O)R_6$, $-NHC(=O)NR_xR_y$, $-C(=O)OR_3$, $-NHC(=O)R_x$, $-SO_2R_3$, ciano, hidroxil, alcoxi, amino substituído, ou $-C(=O)R_3$ (no R_xR_yg , R_6 e R_3 são conforme definidos acima);

R_4 é hidrogênio; alquil, hidroxil, halogênio, ou
 15 carboxi;

R_7 é hidrogênio; ou alquil;

R_1 é independentemente hidrogênio ou alquil, e R_2 e R_4
 20 formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído 4-12 membrado saturado ou insaturado fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s), no qual os substituintes é um ou mais de oxo, alquil, $-C(=O)OR_3$, $-SO_2R_3$, halogênio, hidroxil, alcoxi, $-NH_2$, ou amino substituído
 25 (no qual R_3 é conforme definido acima), com a condição que R_2 e R_4 juntos não formam $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$;

X_1 e X_2 são hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcaril, alquenil, cicloalquilalquil, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, heterociclilalquil, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$, ou $-(CH_2)_{g_1}C(=O)OR_3$ (no qual g pode ser um inteiro de 0-3, e g_1 pode ser um inteiro de 1-3, e R_x , R_y e R_3 são conforme definidos acima);

X_1 e X_2 juntos podem formar opcionalmente um anel cíclico com o anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono no interior do anel, e tendo 2-3 heteroátomos N, O ou S;

no qual R_3 é alquil, cicloalquil, ou heterociclil;

no qual o halogênio pode ser F, Cl, Br ou I; R_x e R_y cada independentemente podem ser hidrogênio, alquil, carboxi, cicloalquil, $-S(O)_mR_5$, aril, alcaril, heteroaril, heterociclil, heteroarilalquil, e heterociclilalquil; m pode ser um inteiro entre 0-2; R_6 pode ser alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, alcaril, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil; e

no qual R_5 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, alcaril, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais compostos de Fórmula Ia ou Fórmula Ib são selecionados de:

5 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-6-ol (Composto N° 1),

 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N-(4-fluorfenil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-7-carboxamida (Composto N°
10 2),

 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
15 3),

 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-N,N-dimetil-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-sulfonamida (Composto N° 4),

 N-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 5),
20

 2-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-oxa-2-7-diazaspiro[4,4]non-2-en-7-il}acetamida (Composto N° 6),

25 sal de hidrocloreto 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-prolil-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno
(Composto N° 7),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-morfolin-4il-etil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 8),

5 N-butyl-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 9),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(metilsulfonil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 10),

10

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-diazaspiro[4,4]dec-2-eno (Composto N° 11),

15 3-[3,4-bis(2-morfolin-4-etoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 12),

3-(3,4-diisopropoxi)-1,7-dioxa-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 13),

20 3-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 14),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ona (Composto N° 15),

25

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno-8-ol (Composto N° 16),

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-isopropil-1-oxa-
2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 17),

5 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-
(ciclopropilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-eno
(Composto N° 18),

10 N-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 19),

7-acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 20),

15 terc-butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-
2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxilato (Composto N° 21),

20 N-butil-N'-(3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-
2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}uréia (Composto N° 22),

N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-eno-8-il}-N'-(2-metoxifenil)uréia
(Composto N° 23),

25 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 24),

sal de hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 25),

5 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ona (Composto N° 26),

3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 27),

10

3-[3,4-Bis(ciclopentiloximetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 28),

15 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-4-ol (Composto N° 29),

(R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 30),

20 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 31),

25 N-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 32),

3-[3,4-Bis(benziloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 33),

4-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)benzeno-1,2-
5 diol (Composto N° 34),

7-Amino-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 35),

10 etil 8-benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-
oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N°
36),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
15 azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-ácido carboxílico (Composto N° 37),

8-Benzil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 38),

20 etil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-eno-4-carboxilato (Composto N° 39),

3-[3-(Difluormetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 40),

25

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-
3-il) fenol (Composto N° 41),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-
diazaspiro[4,4]non-2-en-6-ona (Composto N° 42),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,6a-dimetil-3aH-
ciclopenta[d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 43),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,6,6a-
tetrahidrofuro[3,4-d]isoxazole (Composto N° 44),

10

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-6,6a-
dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(3aH)-ona (Composto N° 45),

15 ter-butil-[(3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-
2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}amino)carbonil]carbamato
(Composto N° 46),

20 N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}ciclopentanocarboxamida (Composto
N° 47),

8-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-
diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 48),

25 8-(Ciclopentilcarbonil)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-
metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N°
49),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-(2-piperidin-1-iletel)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 50),

5 3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 51),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,8-dioxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 52),

10

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3aH-ciclopenta[d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diona (Composto N° 53),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-etil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 54),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-vinil-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 55),

20 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,5,6,7a-hexahidro-1,2-benzisoxazole (Composto N° 56),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d]isoxazole (Composto N° 57),

25

N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}metanosulfonamida (Composto N° 58),

5 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-8-metil-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-ol (Composto N° 59),

3-[3-(Aliloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 60),

10

3-[3-(2-Cloroetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 61),

15 2-(Ciclopentiloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)fenol (Composto N° 62),

3-(4-Butoxi-3-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 63),

20 3-(3-Isobutoxi-4-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 64),

3-(3-Butoxi-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 65),

25

3-(3-Butoxi-4-etoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 66),

3-(3-Butoxi-4-(ciclohexil)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 67),

5 3-[3-(Ciclohexilmetiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 68),

3-[3-(Ciclohexilmetiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 69),

10

3-[4-Butoxi-3-(ciclohexilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 70),

15 3-(4-Isobutoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 71),

3-(4-Butoxi-3-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 72),

20 3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 73),

3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 74),

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 75),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 76),

5 3-[4-Butoxi-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 77),

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 78),

10

3-(3-Isobutoxi-4-isopropoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 79),

15 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 80),

3-[4-(ciclohexiloxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 81),

20 3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-ciclopentiloxi)fenil-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 82),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(ciclopentiloxi)fenil-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 83),

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 84),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 85),

5 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 86),

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 87),

10

3-[3-Isopropoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 88),

15 3-[4-Etoxi-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 89),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 90),

20 3-[4-Butoxi-3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 91),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 92),

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 93),

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 94),

5 3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 95),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 96),

10

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 97),

15 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 98),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 99),

20 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 100),

3-[3-Isopropoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 101),

25

3-[4-Etoxi-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 102),

3-[3-Butoxi-4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 103),

5 3-[3-Butoxi-4-(ciclopentiloksi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 104),

3-[3-Butoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 105),

10

3-[3-Butoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 106),

15

3-[3-(Ciclohexilmetoksi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 107),

3-[3-(Ciclohexilmetoksi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 108),

20

3-[3-(Ciclohexilmetoksi)-4-(ciclopentiloksi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 109),

3-[3-(Ciclohexilmetoksi)-4-ciclopropilmetoksi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 110),

25

3-[4-(Ciclohexilmetoksi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 111),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 112,

5 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 113),

3-[4-(3-Isobutoxi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 114),

10

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 115),

15

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 116),

3-[4-Butoxi-3-(cicloheptiloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 117),

20

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 118),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 119),

25

3-[3-Etoxi-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 120),

3-[4-(Cicloheptiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 121),

5 3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 122),

3-[4-(Ciclohexilmetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 123),

10

(S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 124),

15 3-[3-Butoxi-4-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 125),

3-[3-Etoxi-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 126),

20 3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 127),

3-[4-Butoxi-3-etoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 128),

25

3-(3-Etoxi-4-isobutoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 129),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-isobutoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 130),

5 3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 131),

3-[3-(Cicloheptiloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 132),

10

3-(4-Butoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 133),

15 3-(4-Etoxi-3-propoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-
2-eno (Composto N° 134),

3-[4-(Morfolin-4-iletoksi)-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 135),

20 3-[4-Isopropoxi-3-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 136),

2- [5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-2-
metoxifenoxi]ciclopentanol (Composto N° 137),

25

N-{3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}-2-fluorbenzamida (Composto N° 138),

5 N-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-il}benzamida (Composto N° 139),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6^a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]isoxazole (Composto N° 140),

10

7-(Ciclopentilcarbonil)-3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 141),

15 terc-butil 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,4,6,6a-tetrahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazole-5-carboxilato (Composto N° 142),

20 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxamida (Composto N° 143),

N-Butil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxamida (Composto N° 144),

25 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-7-(metilsulfonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 145),

3-[4-metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 146),

5 5-acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-4,5,6,6a-
tetrahydro-3aH-pirrolo[3,4-d]isoxazole (Composto N° 147),

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-5-(metilsulfonil)-
4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pirrolo[3,4d]isoxazole (Composto N°
148),

10

4-Bromo 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 149),

15 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3a,5,6,7a-
tetrahydro-1,2-benzisoxazol-7(4H)-ona (Composto N° 150),

3-[4-(Difluormetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-
iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
151),

20

3-[4-(Ciclopentiloxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-
iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N°
152),

25 3-[4-Butoxi-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 153),

3-(3-{[3-(Benziloxi)ciclopentil]oxi}-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 154),

5 7-Acetil-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-eno (Composto N° 155),

3-[4-Metoxi-3-(piridin-2-ilmoetoxi)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 156),

10 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 157),

15 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-propoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 158),

3-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 159),

20 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 160),

25 2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em 3 il)fenol (Composto N° 161),

N-ciclopropil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-3 il)2-metoxifenoxiacetamida (Composto N° 162),

Sal de hidrocloreto de 3-[4-metoxi-3-(piperidin-3-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 163),

5

2-[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-metoxifenoxi]acetamida (Composto N° 164),

10 Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-metoxifenoxi]acetato (Composto N° 165),

[5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-em-3-il)-2-metoxifenoxi]acetonitrila (Composto N° 166),

15 3-{3-[(2,6-Dicloropiridin-4-il)metoxi]-4-metoxifenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (Composto N° 167),

20 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi fenil)-5-(4-ácido carboxílico ter-butiléster-piperazin-1-il-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-({4-ácido carboxílico-terc butil éster piperazina-1-il) etanona (Composto N° 168),

25 1-{1-[5-(4-Acetil-4-fenil-piperidina-1-carbonil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-4-acetil-4-fenil-piperidin-4-il]-etanona (Composto N° 169),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)5-(pirrolidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-pirrolidin-1-il-etanona
(Composto N° 170),

5 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)5-(piperidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperidin-1-il-etanona
(Composto N° 171),

10 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(pirrolidin-2-ácido carboxílico metil éster-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il][{-pirrolidina-2-ácido carboxílico metil éster-5-il]-etanona (Composto N° 172),

15 [5-{4-(4-Clorofenil-4-hidroxi piperidina-1-carbonil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}-[4-clorofenil-4-hidroxi piperidin-1-il]-etanona (Composto N° 173),

20 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-(hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(hidroximetil piperidin-1-il)-etanona (Composto N° 174),

25 [5-(5-Benzil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hepteno-2-(carbonil-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-5-benzil-2,5-diazobicciclo-[2,2,1]hept-2-il-etanona
(Composto N° 175),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-piperidin-1-il-metanona (Composto N° 176),

5 4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil-piperazina-1-ácido carboxílico
terc-butil éster (Composto N° 177),

10 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico
(Composto N° 178),

15 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico
metil éster (Composto N° 179),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona (Composto N° 180),

20 [1,4]-Bipiperidinil-1-il-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto
N° 181),

25 1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-il}-
etanona (Composto N° 182),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-metil-piperazin-il)-metanona (Composto N° 183),

5 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-piperazin-1-il-metanona (Composto N° 184),

10 [4,(4-Cloro-fenil_4-hidroxi-piperidin-1-il)]-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 185),

15 {4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 186),

20 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazina-1-il)-metanona (Composto N° 187),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-isobutil-1-piperazin-1-il)metanona (Composto N° 188),

[3-Hidroximetil-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona
(Composto N° 189),

5 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona
(Composto N° 190),

(4-Benzil-piperidin-1-il)-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto
10 N° 191),

1- [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazole-5-carbonil]-piperidin-4-ona (Composto N°
15 192),

[4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 193),
20

(5-Benzil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 194),

25 (4-Benzil-piperazin-1-il)-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanona (Composto N° 195),

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-ácido carboxílico metil amida (Composto N° 196),

5

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico dietil amida (Composto N° 197),

10

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 198),

15

1-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-piperidin-2-ácido carboxílico metil éster (Composto N° 199),

20

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico amida (Composto N° 200),

25

3-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carbonil]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (Composto N° 201),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro[4.4]non-2-en-6-ona (Composto N° 202),

[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-7-metil-1-oxa-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-eno-6,9-diona (Composto N° 203),

5 [3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (Composto N° 204),

10 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 205),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 206),

15 3-(4-Difluormetoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 207),

3-(4-Difluor-3-butoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 208),

20

3-(4-Difluormetoxi-3-isobutoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 209),

25 3-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 210),

3-(3-Benziloxi-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 211),

5 3-(4-Difluormetoxi-3-ciclopentiloxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 212),

3-(3,4-Bis-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 213),

10 3-(3-Butoxi-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 214),

15 3-(3-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-difluormetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 215),

3-(4-Difluormetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 216),

20 3-(4-Benziloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 217),

3-(3-Cicloheptiloxi-4-difluoretoksi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 218),

25 4-(1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-em 3-il)-2-metoxi-fenoxi (Composto N° 219),

3-[3-(indan-2-iloxi)-4-metoxi-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 220),

5 3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 221),

3-(3-Metoxi-4-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 222),

10 3-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 223),

15 3-(4-Butoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 224),

3-(4-Ciclopentiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 225),

20 3-(4-Isobutoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 226),

3-(4-Ciclohexiloxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 227),

25 3-(4-Ciclopropilmetoxi-3-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 228),

3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-
2-eno (Composto N° 229),

3-(3-Etoxi-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
5 non-2-eno (Composto N° 230),

3-(4-Metoxi-3-propoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 231),

10 3-(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 232),

3-(3-Butoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro [4.4]
non-2-eno (Composto N° 233),

15

3-(3-Isobutoxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 234),

3-[4-etoxi-3-(3-metil-butoxi)-fenil]-1,7-dioxa-2-aza-
20 spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 235),

3-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
[4.4] non-2-eno (Composto N° 236),

25 3-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-
spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 237),

3-[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1,7-dioxa-
2-aza-spiro [4.4] non-2-eno (Composto N° 238),

3-(3-Benziloxi-4-metoxi-fenil)-1,7-dioxa-2-aza-spiro
5 [4.4] non-2-eno (Composto N° 239),

5-1,7-Dioxa-2-aza-spiro [4.4] non-2-3-il)-2-metoxi-fenol
(Composto N° 240),

10 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-
spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico isopropil éster
(Composto N° 241),

Sal de hidrocloreto de 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-
15 fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno (Composto N°
242),

4-Cloro-N-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-
2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-carbonil]-benzeno
20 sulfonamina (Composto N° 243),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-
spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,6-difluor-fenil)-
amida (Composto N° 244),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-ácido carboxílico-(2,4-dicloro-fenil)-amida (Composto N° 245),

5 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-en-8-il]-ácido carbâmico isopropil éster (Composto N° 246),

10 sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-en-8-ilamina (Composto N° 247),

15 2-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-eno-8-il]-isoindole-1,3-diona (Composto N° 248),

7-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-oxa-6-aza-spiro [3.4]oct-6-eno (Composto N° 249),

20 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2-aza-spiro [4.5]dec-2-eno (Composto N° 250),

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,7-diaza-spiro [4.4]non-2-eno-7-ácido carboxílico ter-butil éster (Composto N° 251),

sal de hidrocloreto de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-oxa-2,7-diaza-spiro [4.4]non-2-eno (Composto N° 252),

5 3-[3-{(3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il}oxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 253),

10 3-[2-Difluormetoxi]-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 254),

[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetonitrila (Composto N° 255),

15 4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 256),

4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 257),

20

5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto N° 258),

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-25 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 259),

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxofenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 260),

5 2-(Benziloxi)-4(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenol (Composto N° 261),

2-[2-Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etanol (Composto N° 262),

10 3-[4-Difluormetoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 263),

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluormetoxo)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 264),

15

(5S ou 5R)-3-[4-(Difluormetoxi)-3-metoxofenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 265),

20 (5S ou 5R)-3-[4-Difluormetoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 266),

Etil[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 267),

25 3-[4-Difluormetoxi)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 268),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenil ciclohexanocarboxilato (Composto N° 269),

5 5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]ácido pentanóico (Composto N° 270),

3-[3-(2,2,2,-Trifluoretoksi)-4-difluormetoxi]fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 271),

10 3-[3-(ciclopentilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 272),

15 N-ciclopropil-2-[2-difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 273),

2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]acetamida (Composto N° 274),

20 2-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il)fenoxi]-N-metilacetamida (Composto N° 275),

25 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 276),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclopropanocarboxilato (Composto N° 277),

2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil morfolina-4-carboxilato (Composto N° 278),

5 2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil benzoato (Composto N° 279),

5-[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenossi]pentanamida (Composto N° 280),

10

3-[3-Propoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 281),

15 3-[3-Isopropoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 282),

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 283),

20 3-[3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-iloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxo)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 284),

25 5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluorteoxi)fenol (Composto N° 285),

3-[3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 286),

3-[3-Etoxi-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
5 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 287),

3-[3-Butoxi-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno10019955 (Composto N° 288),

10 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluorteoxi)fenil]-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 289),

3-{[2-(Difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
en-3-il)fenoxi]metil}benzonitrila (Composto N° 290),

15

2-{2-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-
2-en-3-il)fenoxi]etil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (Composto
N° 291),

20 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 292),

Etil[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-
il)trifluoretoxi)fenoxi]acetato (Composto N° 293),

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(difluormetixi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 294),

Terc-butil[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto N° 295),

5 N-ciclopropil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-
il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoci]acetamida (Composto N°
296),

10 2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 297),

2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 298),

15 N-benzil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-
(2,2,2,-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N° 299),

20 N-Ciclopentil-2-[5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-
il)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoxi]acetamida (Composto N°
300),

Terc-butil-4-[2-(difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato
(Composto N° 301),

Sal de hidrocloreto de 3-[4-(difluormetoxi)-3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 302),

5 3-{3-[(1-Acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-(difluormetoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 303),

10 Terc-butil (3S)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato
(Composto N° 304),

15 Terc-butil (3R)-3-[2-difluormetoxi)-5-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato
(Composto N° 305),

20 Terc-butil 3-[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato
(Composto N° 306),

Terc-butil (2S)-2-{[2-(difluormetoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]metil}pirrolidina-1-carboxilato (Composto N° 307),

25 (5R ou 5S)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 308),

(5R ou 5S)-3-[3-isopropoxi-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 309),

5 (5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 310),

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 311),

10 4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto N° 312),

(5S ou 5R)-3-[3-ciclopentiloxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 313),

15

(5S ou 5R)-3-[3-ciclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 314),

20

(5S ou 5R)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 315),

(5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 316),

25

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 317),

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto N° 318),

5 (5R ou 5S)-3-[3-iclopropilmetoxi)-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 319),

10 (5R ou 5S)-3-[4-(difluormetoxi)3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 320),

Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 321),

15

Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 322),

20

Sal de hidrocloreto de 3-{4-(difluormetoxi)-3-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 323),

25

3-[4-(difluormetoxi)-3-[(2R)-1-propionilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 324),

3-[3-{[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 325),

5 3-[3-{[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto N° 326),

10 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 327),

15 (5R ou 5S)-3-[3-enziloxi]-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 328),

2-(Benziloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]fenol (Composto N° 329),

20 (5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 330),

25 3-{4-(Difluormetoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 331),

3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 332),

5 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 333),

10 3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 334),

15 3-[4-(Difluormetoxi)-3-({[1-(trifluormetil)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 335),

20 3-[3-{[1-Acetilpiperidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 336),

3-{4-(Difluormetoxi)-3-[1-propionilpiperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 337),

25 3-[4-(Difluormetoxi)-3-{[1-(4-fluorbenzoil)piperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 338),

3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 339),

5

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidin-3-il]oxi}-4-(difluormetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 340),

10

3-[4-(Difluormetoxi)3-{[1-(etilsulfonil)piperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 341),

15

3-[3-enziloxi)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto N° 342),

2-(Difluormetoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto N° 343),

20

5-[95R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-em-3-il]-2-metoxifenil (Composto N° 344).

25

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA) são selecionados a partir de sais de tiotropium, metantelina, ipatropium, propantelina,

diciclomina, escopolamina, telenzepina, benztropina e atropina.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais β 2-agonísticos são selecionados de albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais corticosteróides são selecionados de alclometasona, ancinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednate, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triancinolona, ulobetasol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais PDE-IV e o um ou mais antagonistas de receptor muscarínico (MRA) estão presentes em uma razão de 1:10 a 10:1.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais PDE-IV e o um ou mais β 2-agonísticos estão presentes em uma razão de 1:10 a 10:1.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais PDE-IV e o um ou mais inibidores p38 MAP Kinase estão presentes em uma razão de 1:10 a 10:1.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais PDE-IV e o um ou mais corticosteróides estão presentes em uma razão de 1:10 a 10:1.

10. Método de tratamento de doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma ou mais composições farmacêuticas como definidas na reivindicação 1 ou 7.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que as doenças ou enfermidades auto-imunes, inflamatórias ou alérgicas são selecionadas de enfermidade respiratória, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, coqueluche, granuloma eosinofílica, psoríase e outras doenças de pele proliferativas benignas ou

malignas, eczemas, doença intestinal inflamatória, choque endotóxico, choque anafilático, laminite em cavalos, choque séptico, colite ulcerativa, doença de Crohn, dano de reperfusão do miocárdio e cérebro, artrite inflamatória, 5 perodonite, glomerulonefrite crônica, dermatite atópica, urticária, síndrome de angústia respiratória adulta, síndrome de angústia respiratória em criança, rejeição de transplante, rinite, prurido, diabetes insipidus, doenças do olho, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, 10 restenose arterial, orterosclerose, aterosclerose, inflamação neurogênica, dor, tosse, artrite reumatóide, osteoporose, osteoartrite, inflamação, espondilite de enrijecimento, rejeição de transplante, doença de hospedeiro versus enxerto, hipersecreção de ácido gástrico, bacterial, septicemia 15 induzida por fungo, septicemia induzida por vírus, choque séptico induzido por fungo, choque séptico induzido por vírus, degeneração de tecido crônica mediada por inflamação, degeneração de tecido crônica mediada por citocina, osteoartrite, câncer, caquexia, enfraquecimento muscular, 20 dano da memória por depressão, crescimento de tumor, invasão cancerosa de tireoidite de Hashimoto de tecidos normais (tireóide sub-ativa), doença de Grave (tireóide super-ativa), Lupus e síndrome de imuno deficiência adquirida.

FIG. 1

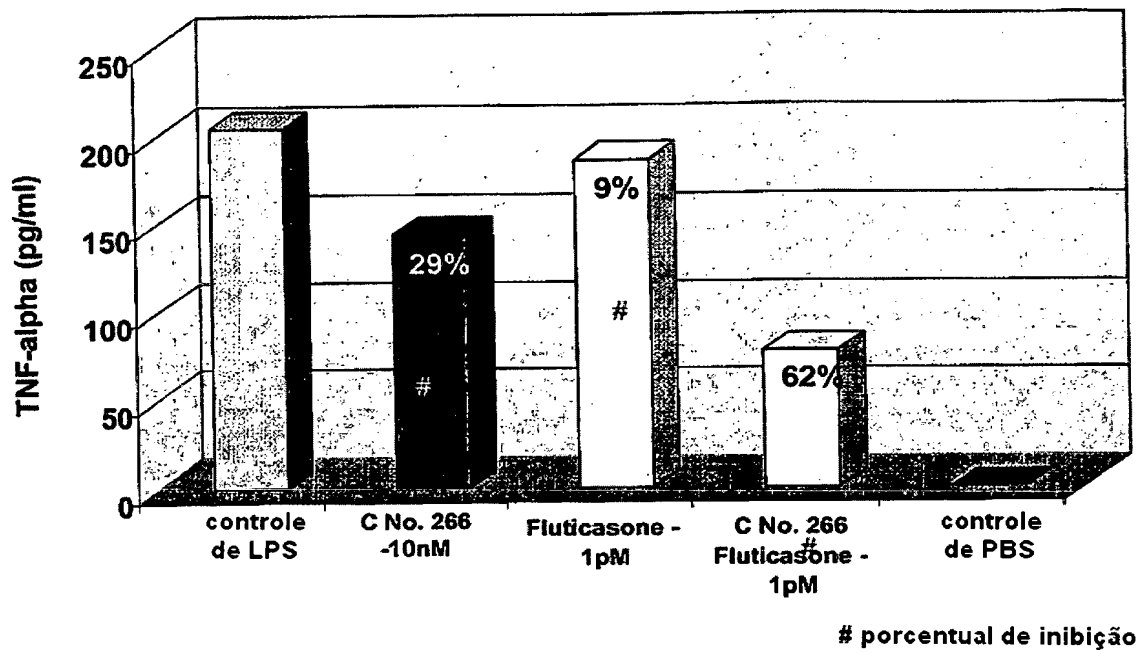


FIG. 2

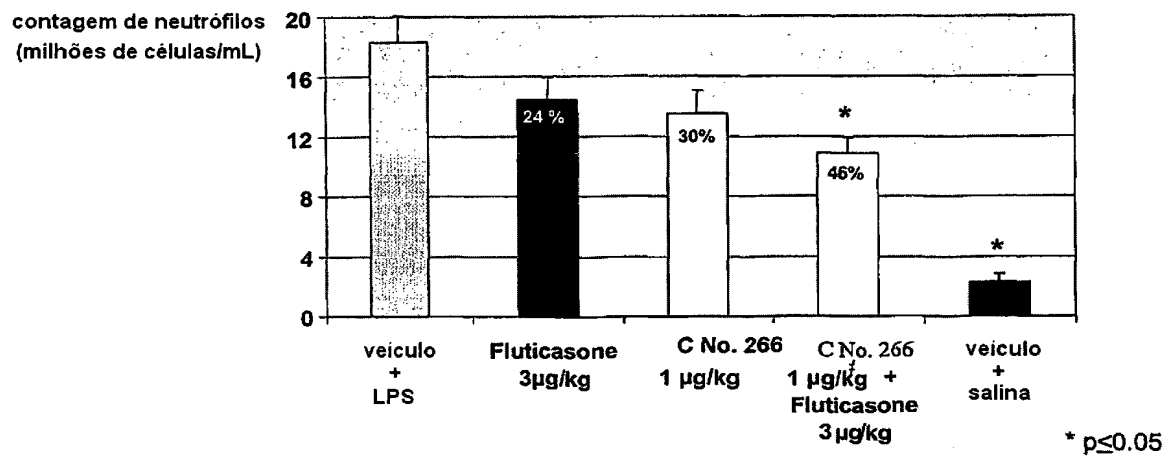
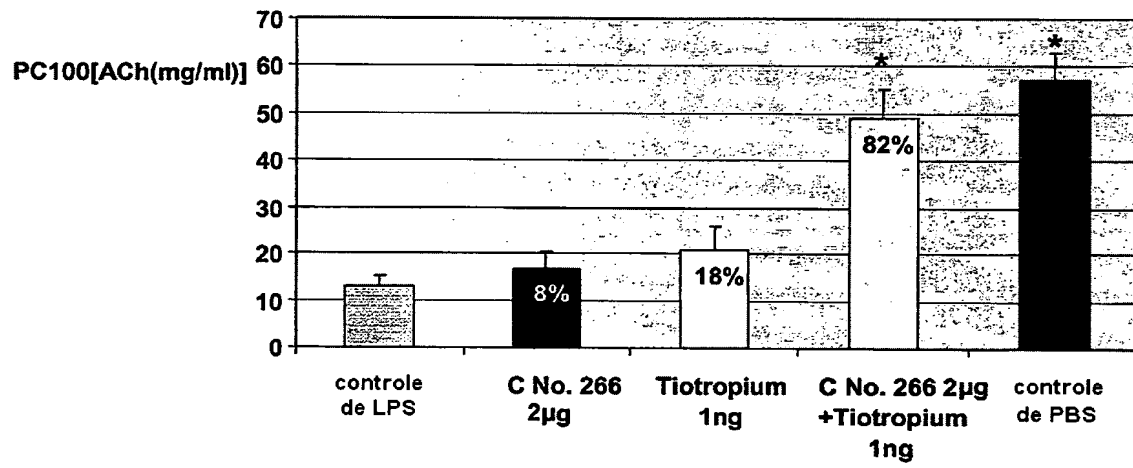


FIG. 3



RESUMO**COMPOSIÇÕES DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE DO TIPO IV**

A presente invenção refere-se a composições
5 farmacêuticas compreendendo um ou mais inibidores de
fosfodiesterase de tipo IV ("PDE-IV"), e pelo menos um outro
ingrediente ativo selecionado a partir de antagonistas de
receptor muscarínico (MRA), β 2-agonísticos, inibidores p38
MAP Kinase, e corticosteróides, e, opcionalmente, um ou mais
10 excipientes farmacêuticamente aceitáveis, e/ou outros agentes
terapêuticos.

A presente invenção refere-se ainda a métodos de
tratamento de doenças ou enfermidades auto-imunes,
15 inflamatórias e alérgicas.