

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 270**

51 Int. Cl.:  
**C07D 498/10** (2006.01)  
**A61K 31/537** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08701193 .8**  
96 Fecha de presentación: **02.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2099806**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Derivados de espiropiperidina como antagonistas de NK3**

30 Prioridad:  
**03.01.2007 EP 07100064**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.05.2012**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**CAROON, Joanie Marie;  
DILLON, Michael Patrick;  
HAN, Bo;  
NETTEKOVEN, Matthias;  
RATNI, Hasane y  
VIFIAN, Walter**

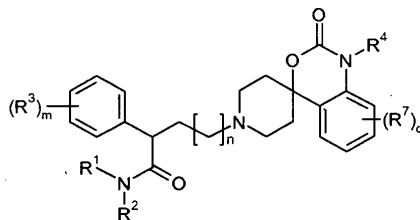
74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

ES 2 380 270 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de espiropiperidina como antagonistas de NK3



I

en donde,

R<sup>1</sup>, es hidrógeno ó alquilo inferior;

R<sup>2</sup>, es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior ó -(CHR<sup>5</sup>)<sub>x</sub>-A;

R<sup>5</sup>, es hidrógeno, alquilo inferior, ó hidroxialquilo inferior, ó es heteroarilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

A, es cicloalquilo, arilo, heterociclilo ó heteroarilo, cuyos, se encuentran opcionalmente sustituidos por una o más R<sup>6</sup>, en donde, R<sup>6</sup>, es alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, ciano, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ó alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es arilo, heterociclilo ó heteroarilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, ó es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

x, es 0, 1, 2 ó 3;

ó, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, pueden formar, conjuntamente con el átomo de N, heterociclilo ó heteroarilo, anillos éstos, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, halógeno, cicloalquilo, bencilo ó arilo.

R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó halógeno;

R<sup>4</sup>, es hidrógeno ó alquilo inferior;

R<sup>7</sup>, es hidrógeno, halógeno ó alquilo inferior;

m, es 1 ó 2; cuando m es 2, R<sup>3</sup>, pueden ser iguales, o no;

n, es 1 ó 2;

o, es 1 ó 2; cuando o es 2, R<sup>7</sup>, pueden ser iguales o no;

o a una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

La invención, incluye a todas las formas estereoisómeras, incluyendo a los diastereoisómeros y anantiómeros de los compuestos de la fórmula (I), así como las mezclas racémicas y no racémicas de éstos.

Se ha encontrado el hecho de que, los presentes compuestos, son antagonistas de los receptores de NK-3, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Adicionalmente, además, se ha encontrado una buena actividad de los presentes compuestos de la fórmula I, hacia los receptores de NK-1 y de NK-2.

Las tres principales taquiquininas de los mamíferos, sustancia P(SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), pertenecen a la familias de los neuropéptidos, que comparten la secuencia de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. Como neurotransmisores, estos péptidos, ejercen su actividad biológica, vía tres distintos receptores de neuroquinina (NK), denominados NK-1, NK-2 y la S NK-3. La SP se une, preferencialmente, al receptor de NK-1, la NKA al receptor de NK-2 y la NKB al receptor de NK-3.

El receptor de NK3, se caracteriza por una predominante expresión en el CNS, y se ha mostrado su implicación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades, convierten, al receptor de NK3, en un objetivo potencial, para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185-188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).

Los receptores de neuroquinina 3, se expresan en el cerebro y se encuentran estratégicamente localizados conjuntamente con NKB, es decir, su substrato natural, en trayectorias noradrenérgicas o dopadrenérgicas. De hecho, la administración al CNS de senktide, un péptido agonista de los receptores de NK-3, incrementa la noradrenalina y la dopamina en las áreas del cerebro, tal como el córtex prefrontal. Los receptores de NK-3, son menos abundantes, en las trayectorias serotoninérgicas, si bien, la administración intracerebroventricular de senktide, saca provecho de manifestaciones del comportamiento de la estimulación serotoninérgica, tal como la de

las “pisadas con la pata delantera”, las cuales se han bloqueado mediante la reducción o agotamiento de la serotonina (Stoessl et al., 1989, *Neurosci. Letters*, 1987, 80(3), 321-6).

5 Así, de este modo, la activación de los receptores de NK-3, estimula los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, es decir, aquéllos que se encuentran involucrados, de una forma crítica, en los efectos anti-depresivos y ansiolíticos de los SSRI's (inhibidores de recaptación de serotonina) y de los SNRI's (inhibidores de recaptación de serotonina noradrenalina (Millan et al., *Psychopharmacology* 14 (2000), 114-138). De hecho, estudios preliminares realizados con ratones, sugieren el hecho de que, la administración antiperitoneal del agonista de NK-3 aminosenktide, exhibe unos efectos antidepressivos, en el test de ensayo de natación forzada (Panocka et al.,  
10 *Peptides*, 2001, 22(7), 1037-42), y que, la administración intracerebroventricular de senktide, exhibe unos efectos semejantes a los ansiolíticos, en el experimento denominado “elevated plus maze” (Ribeiro and De Lima, *Neurosci Letters*, 1998, 258(3), 155-8).

15 Adicionalmente, además, puesto que el deterioro cognitivo, puede ser un elemento importante de estas enfermedades (Knapp et al., *Br J Psychiatry*, 2002, 18, 19-23), es de gran interés el hecho de que, el senktide, después de su administración local, en el área de los cuerpos celulares colinérgicos (área septal), estimula la acetilcolina en el hipocampo. Se hecho, el senktide, mejora el deterioro inducido por escopolamina, en un test de ensayo cognitivo (Kameyama et al., *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 1998, 20(7), 555-60).

20 Como conclusión, en base a los datos bioquímicos y de comportamiento, se espera que la activación de los receptores de NK-3, conduzca a unos efectos anti-depresivos y semejantes a los ansiolíticos y, adicionalmente, además, que conduzca a la mejora de los posibles déficits cognitivos, para el tratamiento de la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor.

25 Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, los trastornos bipolares, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, y los trastornos metabólicos, tales como los trastornos del comer, la diabetes, las complicaciones diabéticas, las obesidad, la dislipemia, los trastornos del consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y el ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

35 Las indicaciones preferidas, mediante la utilización de los compuestos de la presente invención, son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

40 Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción, se aplican de una forma indiferente en cuanto al hecho de si, los términos en cuestión, aparecen solos o aparecen en combinación.

45 Tal y como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior”, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1-8 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

50 El término “hidroxialquilo inferior”, significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo inferior preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono, y que tienen un hidroxilo.

55 El término “alquilo inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por halógeno, como por ejemplo, -CF<sub>3</sub>-, -CHF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno preferidos, son grupos que tienen 1 -4 átomos de carbono.

60 El término “alcoxi inferior”, significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y el cual se encuentra unido, vía un átomo de oxígeno, como por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, y por el estilo. Los grupos alcoxi preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

65 El término “alcoxi inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, para “alquilo inferior sustituido por halógeno”, y el cual se encuentra unido vía un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno, preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término “halógeno”, significa cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo", significa un anillo de carbono que contiene 3 – 7 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo.

- 5 El término "arilo", significa un radical hidrocarburo aromático, cíclico, que consiste en uno o más anillos fusionados que contienen 6 – 14 átomos de carbono, en los cuales, por lo menos un anillo, es aromático, en cuanto a su naturaleza, como por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo ó indanilo. Se prefieren los grupos fenilo.

10 El término "heteroarilo", significa un radical hidrocarburo, aromático, cíclico, consistente en uno o más anillos fusionados, que contienen 3 – 14 átomos de anillo, conteniendo, de una forma preferible, 5 – 10 átomos, en el cual, por lo menos un anillo, es aromático, en cuanto a lo referente a su naturaleza, y el cual contiene por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre N, O, ó S, como por ejemplo, dihidroisoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo ó imidazolilo. El grupo heteroarilo preferido, es dihidroisoquinolinilo, furilo, pirazolilo, piridinilo, tiadiazolilo, tienilo ó imidazolilo.

15 El término "heterociclo", significa un anillo o sistema de anillos, no aromático, que contiene 3 – 14 átomos en el anillo, de una forma preferible, 5 – 6 átomos de anillo, en donde, por lo menos un átomo de anillo, es N, O ó S, como por ejemplo, pirrol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo ó 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. El grupo heterociclo preferido, es piperizin-1-ilo ó morfolin-4-ilo.

20 El término "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables", abarca a sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-tolueno sulfónico y por el estilo.

25 Los siguientes grupos de compuestos de la fórmula (I), son los que se prefieren:

- Un compuesto, en donde, una de las R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup>, es alquilo inferior.

30 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida  
clorhidrato;

N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

35 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

40 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;

45 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

50 N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;

55 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

60 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;

4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;

65

- 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 5 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletíl)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletíl)butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil] butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;  
 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.

- Un compuesto, en donde, una de las R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup>, representa -(CHR<sup>5</sup>)<sub>x</sub>-A, en donde, A, es arilo ó heteroarilo, y X, es 1. Los compuestos que se relacionan a continuación, pertenecen a este grupo.

- 65 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;

- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1 - benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 10 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 15 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 20 N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;
- N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 40 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida;
- 45 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 50 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 55 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-trifluorometil)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 30 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil) -N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 5 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida;
- 10 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;
- 15 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il) pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;  
 (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletíl]butanamida clorhidrato;
- 30 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- Un compuesto, en donde,  $R^1$  ó  $R^2$  pueden formar, conjuntamente con el átomo de N, heterociclilo ó heteroarilo, anillos éstos, los cuales se encuentran sustituidos por uno o más halógenos. Los compuestos que siguen a continuación, se refieren a este grupo.
- 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 40 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona.
- Un compuesto, en donde,  $R^3$ , es halógeno. De una forma mayormente preferible, un compuesto en donde,  $R^3$ , es cloro, y m, es 2. Los compuestos que se relacionan a continuación, se refieren a este grupo.
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;
- 45 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 50 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 55 N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 65 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;



- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;  
N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 10 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 15 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 20 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1 - benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-
- 20 benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1 - benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-
- 30 1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-
- 40 (trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]pentanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il) -N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-
- 50 (trifluorometil)bencil] pentanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il) pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-
- 55 (trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;  
 (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato;
- 65 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

(2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.

- Un compuesto, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo inferior. Los compuestos que se relacionan a continuación, se refieren a este grupo.
- 5 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 10 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;
- 15 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisouquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 20 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 25 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 30 N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 65

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 10 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- Un compuesto, en donde, n, es 1. Los compuestos que se relacionan a continuación, pertenecen a este grupo.
- 15 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida  
 clorhidrato;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 20 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 30 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 35 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 40 N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 55 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 60 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 65 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida;
- 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)

- bencil]butanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;  
 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 10 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 15 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 30 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 35 (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato;  
 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.  
 40

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a cabo en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la presente invención, se muestran en el esquema que se facilita abajo, a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultante, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.  
 45

Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción que se facilita a continuación, de los procedimientos, tienen el significado proporcionado aquí, anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.  
 50

En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se facilitan abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos.

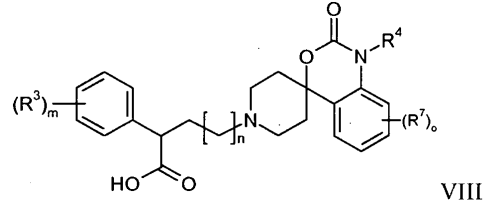
Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se encuentra limitada a aquélla que se exhiben en el esquema 1, si bien, no obstante, en dependencia de los materiales de partida, y de su respectiva reactividad, puede modificarse, de una forma libre, la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los de los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se describen en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.  
 60

Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como, por ejemplo, mediante el procedimiento que se describe abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende  
 65

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

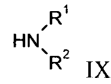
10



15

con una amina de la fórmula

20

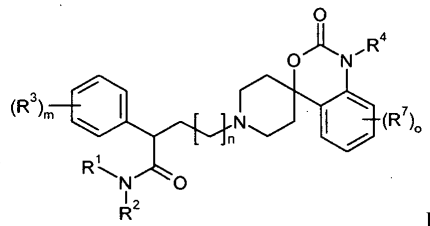


25

en donde, los sustituyentes, tienen el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba, bajo condiciones de acoplamiento de los derivados de espiropiperidina de la fórmula

30

35



40

y, en caso deseado, convertir un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable

Esquema 1

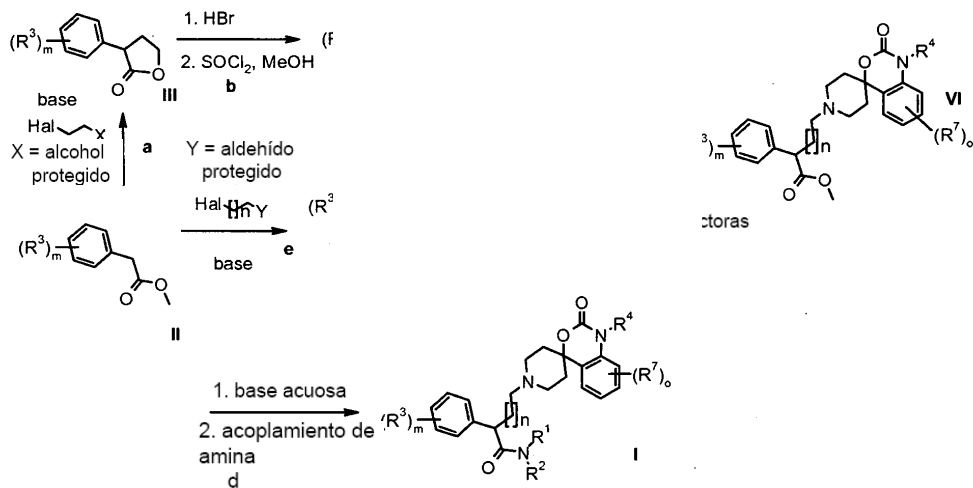
45

50

55

60

65



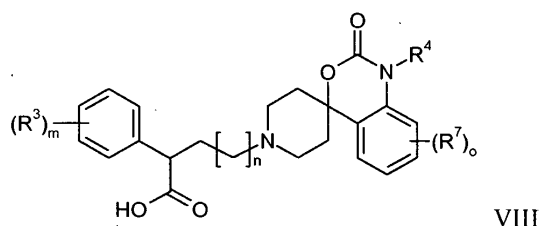
En el esquema I, anterior, de arriba,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n y m, tienen los mismos significados que los que se han proporcionado anteriormente, arriba.

- 5 a) Los derivados del ácido fenilacético II, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden procesarse mediante procedimientos que se encuentran descritos en la literatura especializada. La reacción de los derivados de ésteres II, con haluros de alquilo hidroxiprottegidos (bien ya sea comercialmente disponibles en el mercado, o bien sintéticamente accesibles mediante procedimientos que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica), bajo unas condiciones básicas, conducen, mediante la escisión del grupo protector hidroxilo, a las lactosas III, según se describe en la literatura especializada (para las condiciones de reacción, descritas en la literatura especializada que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es conveniente el hecho de hacer reaccionar los derivados de ésteres II, con 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2-H-pirano (comercialmente disponible en el mercado), en presencia de una base y de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahydrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al NaH y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el intermediario protegido con hidroxilo, el cual puede someterse a una escisión ácida del grupo protector, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahydrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al HCl por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de lactona III.
- 40 b) Los derivados de lactona III, de una forma conveniente, pueden transferirse en sus respectivos derivados de ésteres IV, mediante una reacción en dos etapas. Es aplicable, aquí, cualquiera tipo de secuencia sintética usualmente utilizada, si bien, no obstante, creemos que es conveniente el abrir los derivados de lactona III con HBr, en presencia de un ácido. Puede utilizarse cualquier ácido, el cual, usualmente empleado en combinación con HBr, afecta a tal tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al ácido acético y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el derivado de ácido construido como intermediario, el cual se somete a condiciones de esterificación. Los procedimientos usuales, se encuentran descritos en la literatura especializada, si bien no obstante, encontramos que es conveniente, el transformar el ácido construido como intermediario, en el respectivo derivado de éster IV, mediante la reacción con  $\text{SOCl}_2$  en metanol. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el derivado de éster IV.
- 60 c) La transformación del derivado de éster IV, con derivados de espiropiperidina V (el acceso sintético, se encuentra descrito en la literatura especializada: véase, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (1983), 26(5), 657-61), para acceder a los derivados de espiropiperidina VI, puede realizarse mediante cualquier procedimiento usualmente utilizado. No obstante, creemos que es conveniente el proceder a hacer reaccionar el derivado de éster IV, con derivados de espiropiperidina V, en presencia de un disolvente y de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso

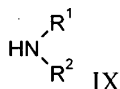


sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a los DIPEA,  $\text{Net}_3$  y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el derivado de espiropiperidina intermediario protegido con hidroxilo, el cual puede someterse VI.

d) La transformación del derivado de espiropiperidina VI, en los derivados finales de amida I, puede llevarse a cabo en concordancia con los procedimientos descritos en la literatura especializada. No obstante, creemos que es conveniente el proceder a emplear una secuencia de reacción en dos etapas, en la cual, la funcionalidad éster en VI, se escinde, bajo unas condiciones básicas, y la funcionalidad de ácido liberada VIII, o una sal de ésta,



[ $\text{R}^3, \text{R}^4$ , n, o, y m, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba] se convierte en las respectivas aminas IX



en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba, bajo unas condiciones de acoplamiento, y a los derivados de espiropiperidina I. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para bases acuosas apropiadas, incluyen al NaOH, al LiOH y por el estilo. Puede emplearse cualquier co-disolvente usualmente utilizado. Los ejemplos de éstos, incluyen al THF y por el estilo. El acoplamiento de los ácidos carboxílicos con aminas, se encuentra ampliamente descrito en la literatura especializada y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas experta en el arte especializado de la técnica. (Para las condiciones de reacción descrita en la literatura especializada, las cuales afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). El ácido construido como intermediario, VIII, puede transformarse, de una forma conveniente, a la respectiva amida I, mediante el acoplamiento con una amina IX (la cual, o bien se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o ésta es accesible mediante procedimientos que se encuentran descritos en referencias o en procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que sea apropiada), recurriendo al uso de agentes de acoplamiento. Así, por ejemplo, con objeto de efectuar dicha transformación, pueden también utilizarse, reactivos tales como los consistentes en los N,N'-carbonildiiminazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), y por el estilo. Creemos que es conveniente el llevar a cabo la reacción en un disolvente, tal como la dimetilformamida (DMF), y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el diclorometano (DCM), el dioxano, el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Creemos que es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de espiropiperidina I.

e) La reacción de los derivados de ésteres II, con bromoalquilaldehídos (los cuales, o bien se encuentran comercialmente disponible, o bien son sintéticamente accesibles mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica), bajo unas condiciones básicas, conduce a los derivados de aldehídos VII, del modo que se describe, de una forma análoga, en la literatura especializada, (para las condiciones de reacción descritas en la literatura especializada, las cuales afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es conveniente el hacer reaccionar el derivado de éster II, con el bromoalquilaldehído protegido (el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o bien es accesible mediante procedimientos que son conocidos), en presencia de una base o de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al NaH y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el intermediario protegido con aldehído, el cual puede someterse a una escisión ácida del grupo protector, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al HCl por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de aldehídos VII.

f) Las aminaciones reductoras, se encuentran ampliamente descritas en la literatura especializada (para las condiciones de reacción descritas en la literatura especializada, las cuales afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, creemos que es conveniente el proceder a transformar el derivado de aldehído VII, con derivados de espiropiperidina V (Journal of Medicinal Chemistry (1983), 657 – 61), bajo condiciones reductoras, en presencia de un disolvente, para proporcionar los derivados de ésteres VI. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del agente reductor a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier agente reductor usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de agentes reductores, incluyen al borhidrato de triacetoxi y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el derivado de éster VI.

La formación de sales, se realiza a la temperatura ambiente, en concordancia con procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, los cuales son en sí mismo conocidos, y que son familiares para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica. Aquí, entran en consideración, no únicamente sales con ácidos orgánicos, sino también, sales con ácidos inorgánicos. Son ejemplos de tales tipos de sales, los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos, los citratos, los acetatos, los maleatos, los succinatos, los metan-sulfonatos, los p-toluenosulfonatos, y por el estilo.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son moduladores alostéricos positivos de los receptores de

neuroquinina 3 (NK-3). Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación.

#### Procedimiento experimental

5 Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación.

#### Test de ensayo de unión, competitivo, [<sup>3</sup>H]SR14280

10 Se procedió a realizar un experimento de ensayo o unión del receptor hNK3, utilizando el [<sup>3</sup>H]SR142801 (Nº de catálogo, TRKI035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293, que expresan, de una forma transitoria, el receptor NK3 humano, recombinante. Después de descongelarse, los homogenatos de membrana, se centrifugaron, a 48.000 X g, durante  
15 un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 4 °C, los gránulos se volvieron a suspender en un tampón de unión 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 µM fosforamidón, 0,1% BSA0, a un valor pH 7,4, a una concentración de ensayo final de 5 µg proteína / pozo. Para los experimentos de inhibición, se procedió a incubar las membranas, con [<sup>3</sup>H] SR142801, a una concentración igual al valor K<sub>D</sub> del radioligando, y 10 concentraciones del compuesto inhibitorio (0,0003 - 10 µM) (en un volumen total de reacción de 500 µl), durante un transcurso de tiempo  
20 de 75 minutos, a la temperatura ambiente (RT). Al final de la incubación, las membranas, se filtraron en una unidad filtrante del tipo "Unitfilter" (microplaca blanca de 96 pozos, con filtro CF/C unido, preincubado, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo "Filtermate 196 harvester" (Packard BioScience) y se lavaron, 4 veces, con un tampón 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, enfriado con hielo. Se midió la unión no específica, en presencia de 10 µM SB222200, para ambos radioligandos. La radiactividad, en el filtro, se contó (5 minutos), en un contador de centelleo de microplaca del tipo "Packard Top-count microplate scintillation counter", con una corrección de extinción, después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland), y agitando, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las curvas de inhibición, se ajustaron, según la ecuación de Hill:  $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ , en donde, n<sub>H</sub> = factor de inclinación, utilizando un sistema de software informático correspondiente al tipo "Excel-fit 4 software" (Microsoft). Los valores de IC<sub>50</sub>, se derivaron de la curva de inhibición y de los valores de la constante de afinidad (K<sub>i</sub>), utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff  $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ , en donde, [L], es la concentración de radioligando y, K<sub>D</sub>, es su disociación constante al receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos, se realizaron por duplicado, y se calculó la media ± error standard (SEM) de los valores individuales de K<sub>i</sub>.

35 Algunos resultados de los compuestos con una buena afinidad del receptor hNK-3, se muestran en la tabla 1 que se facilita a continuación.

Tabla 1

40

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>3</sub> K <sub>i</sub> [µM]
1	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato	0,0112
6	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0628
8	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,017
9	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil] butanamida	0,0914
12	2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0312
14	N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0914
15	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0037

17	N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0.0067
18	2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida	0.0157
19	N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0.0052
25	N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	0,594
26	N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	0,0383
27	N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	0,0385
29	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0067
31	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida	0,0058
32	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0039
33	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida	0.0547
34	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0033
38	1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	0,0487

Tabla 1 (continuación 1)

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>3</sub> Ki [μM]
39	2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida	0,0042
40	N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0011
42	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0008
43	1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	0,0619
44	N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0016
47	N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	0,0827
49	4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil] butanamida	0,0909

51	4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil] butanamida	0,0322
56	4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	0,0664
58	4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil) -N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida	0,0949
59	N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4- fluorofenil)-N-metilbutanamida	0,0489
61	4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)- N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida	0,0885
62	N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6- fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin- 4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,01
64	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0125
65	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2- dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'- il)-N-metil-N-(2-feniletil) butanamida	0,0707
66	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'- il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	0,0288
67	2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'- il)butanamida	0,019
68	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4- (trifluorometil)bencil]butanamida	0,0014
70	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'- il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida	0,098

Tabla 1 (continuación 2)

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>3</sub> Ki [μM]
72	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'- il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida	0,0187
74	2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N- metilbutanamida	0,0055
75	2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N- metilbutanamida	0,0077
76	2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0046
77	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	0,0046
78	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil] butanamida	0,0154
79	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'- piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida	0,0066

80	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0044
81	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0116
82	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida	0,0197
83	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] butanamida	0,0129
84	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida	0,0116
85	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	0,0699
86	N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0121
87	N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)butanamida	0,0021
88	N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0722
89	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0008
90	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida	0,008
91	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N- [2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	0,0065

Tabla 1 (continuación 3)

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>3</sub> Ki [μM]
92	2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0288
93	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida	0,0006
94	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro-[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida	0.0877
95	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida	0,0288
97	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida	00094
99	2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0024
100	2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0026

101	2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0013
102	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro-[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	0,0021
103	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	0,0037
104	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida	0,0016
105	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro-[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,001
106	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0027
107	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida	0,0054
108	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro-[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil) bencil]butanamida	0,003
109	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida	0,019
110	2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	0,0032
111	N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	0,0031
116	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil] pentanamida;	0,0668

Tabla 1 (continuación 4)

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>3</sub> Ki [μM]
118	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida	0,0644
120	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	0,0463
121	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida	0,0647
125	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	0,0983
130	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida	0,0919
131	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	0,0692
132	2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	0,0657

135	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida	0,0903
138	2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida	0,0954
146	(2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletíl]butanamida clorhidrato	0,0057
147	(2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0018
148	(2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,0004

Adicionalmente, además, tal y como se ha indicado anteriormente, arriba, los compuestos de la presente invención, tienen, también, unas buenas actividades, hacia los receptores de NK-1 y NK-2.

5

Algunos ejemplos de tal tipo de actividad, se proporcionan en la tabla 2:

Tabla 2

10

Ejemplo	Nombre del compuesto	hNK <sub>1</sub> μM	hNK <sub>3</sub> μM
1	N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato	0,171	0,009
17	N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,111	0,0053
19	N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,066	0,0081
40	N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,035	0,0052
42	N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,116	0,012
44	N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	0,118	0,0028

15

Los compuestos de la fórmula (I), así como también sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente utilizables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones. La administración, no obstante, puede también administrarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

20

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico os sus sales, etc., pueden utilizarse como tales tipos de excipientes, por ejemplo, para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

25

Los excipientes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.



Los excipientes apropiados, para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

5 Los excipientes apropiados, para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los excipientes apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

10 Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

15 La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona, de un compuesto de la fórmula general (I), debería ser apropiada, a pesar de que, el anteriormente citado límite superior, puede también excederse, en caso necesario.

20 Ejemplo A

Tabletas

Las tabletas de la composición que se facilita a continuación, se fabrican de la forma usual:

25

	<u>mg / tableta</u>
Substancia activa	5
Lactosa	45
30 Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso de la tableta	100

35 Ejemplo B

Cápsulas

Se fabrican cápsulas de la composición que se facilita a continuación:

40

	<u>mg / cápsula</u>
Substancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
45 Talco	5
Peso de la carga de la cápsula	200

50 Se procede, en primer lugar, a mezclar la substancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, en un mezclador y, a continuación, en una máquina trituradora. La mezcla, se devuelve al agitador, se añade el talco a ésta, y se procede a mezclar a fondo. La mezcla, se carga, mecánicamente, en las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Supositorios

55 Se fabrican supositorios de la composición que se facilita a continuación:

	<u>mg / supositorio</u>
Substancia activa	10
60 Masa para supositorios	1285
Total	1300

65 Se procede a fundir la masa para supositorios, en un recipiente de vidrio o de acero, se procede a mezclar a fondo, y se enfría a una temperatura de 45°C. A continuación de ello, la substancia activa, se añade a ésta, y se procede a agitar, hasta que ésta se haya dispersado completamente. La mezcla, se vierte en los moldes de supositorios del

tamaño apropiado, se deja enfriar y, a continuación, se retiran los supositorios de los molde, y se envasan individualmente en papel de cera o en folio metálico.

5 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran la presente invención, sin limitarla. Todas las temperaturas, se proporcionan en grados Celsius.

#### Abreviaciones

10 DCM = diclorometano;  
 DIPEA = *N,N*-diisopropiletanolamina;  
 DMF = *N,N*-dimetilformamida;  
 HPLC = cromatografías de alto rendimiento;  
 MS = espectroscopia de masas;  
 THF = tetrahidrofurano.

15

#### Intermediario 1

##### 6-Fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona; clorhidrato

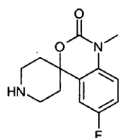
20 Se procedió a agitar una mezcla de 48,96 g (232 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico y 300 ml de *tert*-BuLi (1,7 M en hexano) en 380 ml THF a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 50 minutos y, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añadieron 44,3 g (223 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) en 180 ml THF, a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  y 60 mg de KOtBu, a una  
 25 temperatura de  $15^{\circ}\text{C}$ . La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. A continuación, se procedió a añadir  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso, la fase orgánica, se lavó con NaCl acuoso, saturado, y la fase acuosa, se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta secado. El residuo, se trituró con éter dietílico, se filtró, y se lavó con éter dietílico, y se secó, para proporcionar 31 g de *tert*-butil-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'*H*-espiro[3,3-benzoxazin-4,4'-*l*-piperidin]-1'-carboxilato (MS (m/e): 335,5 (MH<sup>-</sup>)), el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la etapa consecutiva. Se añadieron 300 ml dioxano y 136 ml de HCl en dioxano 4N, y se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Se procedió a filtrar el precipitado, éste se lavó con dioxano y éter dietílico, y se secó, bajo la acción del vacío. Se obtuvo un rendimiento productivo de 21 g (36 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 237,1 (MH<sup>+</sup>).

35

#### Intermediario 2

##### 6-Fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona; clorhidrato

40



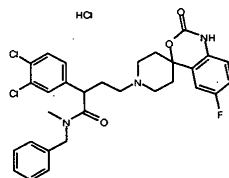
45

Se procedió a agitar una mezcla de 3,67 g (11 mmol) de *tert*-butil-6-fluoro-2-oxo-2-dihidro-1'*H*-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-*l*-piperidin]-1'-carboxilato, 3,09 g (21,8 mmol) de yoduro de metilo (comercialmente disponible en el mercado) y 5,33 g (16 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en 30 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. La mezcla, se vertió sobre hielo / agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta secado. Se procedió a añadir, a la mezcla, W40 ml de dioxano y 15 ml de HCl en dioxano 4N, y ésta, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a filtrar el precipitado, éste se lavó con éter dietílico, y se secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar 2,5 g (80 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS(m/e): 251,3 (MH<sup>+</sup>).

55

#### Ejemplo 1

60 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'*H*-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilbutanamida clorhidrato



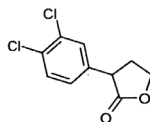
65

## a) etapa 1:

5

3-(3,4-Dicloro-fenil)-dihidro-furan-2-ona

10



15

20

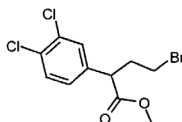
Se procedió a agitar una mezcla de 30 g (137 mmol) de éster metílico del ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (comercialmente disponible en el mercado), 6,47 g (151 mmol) de NaH (55%) y 35,8 g (171 mmol) de 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahydro-pirano, en 100 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. La mezcla, se evaporó hasta secado, y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo, se trató con 400 ml 4N HCl en dioxano, en 250 ml metanol y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó hasta secado y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice procediendo a eluir con un gradiente formado a base de acetato de etilo y heptano. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 18,5 g (58%) del compuesto del epígrafe como un aceite de color amarillo.

## b) etapa 2:

25

Éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-butírico

30



35

40

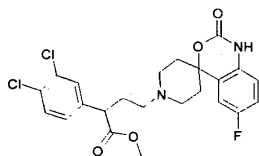
Se procedió a agitar una mezcla de 10,2 g (44 mmol) de 3-(3,4-dicloro-fenil)-dihidro-furan-2-ona, 55 ml de HBr en ácido acético (33 %) en 20 ml, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se vertió sobre hielo / agua y se extrajo con acetato de isopropiltilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. Se procedió a añadir 26,3 g (221 mmol) de SOCl<sub>2</sub> y 200 ml de tolueno y, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se evaporó hasta secado, y se procedió a añadir 100 ml de metanol y a agitar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla, se evaporó y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de acetato de etilo y heptano. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 12,7 g (88 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color marrón claro. MS (m/e): 335,5 (MH<sup>-</sup>).

## c) etapa 3:

45

2-(3,4-Diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo

50



55

60

Se procedió a agitar una mezcla de 1,5 g (4,6 mmol) de éster butílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-butírico, 1,38 g (5 mmol) 6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona; clorhidrato (intermediario 1) y 1,3 g (10 mmol) de DIPEA en 30 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se evaporó, y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de DCM, metanol y NEt<sub>3</sub>. Se procedió a evaporar las fracciones que contenían el producto, para proporcionar 0,4 g (18 %) del compuesto del epígrafe, como una espuma de color amarillo claro. MS (m/e): 481,1 (MH<sup>+</sup>).

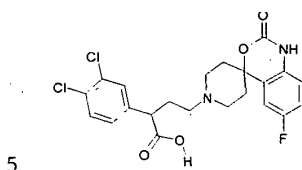
## d) etapa 4:

65

(Intermediario 3)

Ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico; clorhidrato

5



5

10

Se procedió a calentar, a reflujo, una mezcla de 0,38 g (0,79 mmol) de 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo, 0,166 g (3,96 mmol) de LiOH·H<sub>2</sub>O en 15 ml de THF y 15 ml de agua, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. la mezcla, se concentró, y se acidificó con HCl acuoso 4N. Se procedió a filtrar el precipitado, éste se secó bajo la acción del vacío, y se utilizó en la etapa consecutiva, sin ninguna purificación adicional. MS (m/e): 467,1 (MH<sup>+</sup>).

15

e) etapa 5:

Se procedió a agitar una mezcla de ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico; clorhidrato, 0,38 g (1,18 mmol) de TBTU, 0,61 g (4,7 mmol) de DIPEA y 0,12 g (1 mmol) de N-metilbencilamina en 30 ml DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se evaporó, y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de DCM, metanol y NEt<sub>3</sub>. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, se disolvieron en metanol, y se trataron con HCl en metanol. La mezcla, se evaporó, se disolvió en metanol, se añadió carbón vegetal, se filtró otra vez, se evaporó, y se secó, para proporcionar 0,19 g (39 %) del compuesto del epígrafe, como una espuma de color marrón claro. MS (m/e): 570,3 (MH<sup>+</sup>).

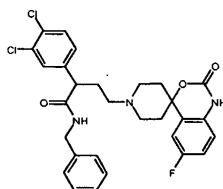
20

25

Ejemplo 2

N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida

30



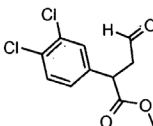
35

40

a) etapa 1:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico

45



50

Se procedió a agitar una mezcla de 25 g (114 mmol) de éster metílico del ácido (3,4-dicloro-fenil)-ácido acético (comercialmente disponible en el mercado), 5,7 g (131 mmol) de NaH (55 %) y 23,1 g (137 mmol) de bromoacetaldehídodimetilacetal en 80 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se vertió sobre hielo / agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta secado. El residuo, se disolvió en 250 ml de THF, y se trató con 300 ml de HCl 1N, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Se procedió a añadir agua y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta secado, y se sometieron a cromatografía de columna sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de heptano y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 9,7 g (32 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. MS (m/e): 260,1 / 262,2 (MH<sup>+</sup>).

55

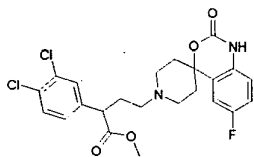
60

b) etapa 2:

65

2-(3,4-Diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo

5



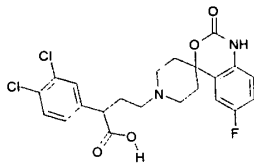
10

Se procedió a agitar una mezcla de 6,45 g (24,7 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, 6,42 g (27 mmol) de 6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona, 7,85 g (47 mmol) de triacetoxiborhidrato sódico, y 2,22 g de ácido acético en 200 ml THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, se procedió a añadir Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y agua, a la mezcla, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta secado. El residuo, se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de DCM, metanol y NEt<sub>3</sub>. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 10,2 g (86 %) del compuesto del epígrafe, como una espuma de aspecto blanquecino. MS (m/e): 481,1 (MH<sup>+</sup>).

20

c) etapa 3:Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico

25



30

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa 4, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo, mediante saponificación con LiOH-HO y formación del clorhidrato, con HCl acuoso. MS (m/e): 467,1 (MH<sup>+</sup>).

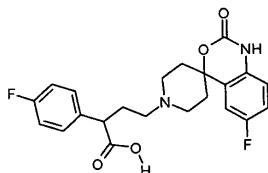
d) etapa 4:

De una forma análoga a la del procedimiento de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, etapa 5, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico y bencilamina (comercialmente disponible en el mercado) y subsiguiente sometimiento a purificación, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a base de acetonitrilo, agua y NEt<sub>3</sub>. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS (m/e): 556,1 (MH<sup>+</sup>).

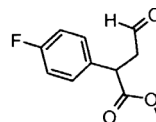
45

Intermediario 4Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico

50

a) etapa 1:Éster metílico del ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-butírico

60

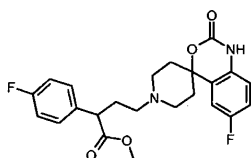


65

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico (ejemplo 2, etapa 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-fluoro-fenil-ácido acético (comercialmente disponible en el mercado) y bromoacetaldehídodimetilacetil y subsiguiente tratamiento con HCl acuoso. MS (m/e): 209,3 (MH<sup>+</sup>).

5 b) etapa 2:

10 2-(4-Fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] 1-1'-il)butanoato de metilo.



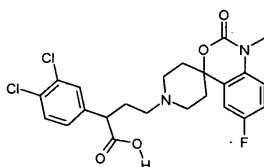
20 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo (ejemplo 2, etapa 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico y 6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona; clorhidrato (intermediario 1). MS (m/e): 431,3 (MH<sup>+</sup>).

25 c) etapa 3:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa 4, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo, mediante la saponificación con LiOH·H<sub>2</sub>O y la formación del clorhidrato, con HCl acuoso. MS(m/e): 417,4 (MH<sup>+</sup>).

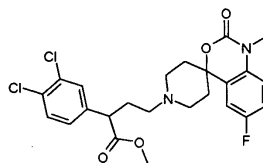
30 Intermediario 5

Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico



40 a) etapa 1:

2-(3,4-diclorofenil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo



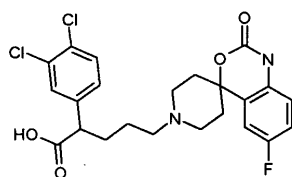
50 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo (ejemplo 2, etapa 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico y la 6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona; clorhidrato (intermediario 2). MS (m/e): 495,4 (MH<sup>+</sup>).

55 b) etapa 2:

60 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa 4, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del 2-(3,4-diclorofenil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo, mediante saponificación con LiOH·H<sub>2</sub>O y la formación del clorhidrato, con HCl acuoso. MS (m/e): 481,1 (MH<sup>+</sup>).

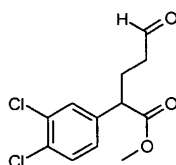
Intermediario 6

Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-S-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico



a) etapa 1:

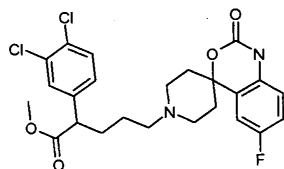
Éster metílico del ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-5-oxo-pentanóico



De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico (ejemplo 2, etapa 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 3,4-dicloro-fenil-acético (comercialmente disponible en el mercado) y 3-bromopropionaldehídodimetilacetil y el subsiguiente tratamiento con HCl acuoso. MS (m/e): 274,1 / 276,1 (MH<sup>+</sup>).

b) etapa 2:

Metil 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanoato



De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanoato de metilo (ejemplo 2, etapa 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-5-oxo-pentanóico y la 6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2-(1H)-ona; clorhidrato (intermediario 1). MS (m/e): 495,4 (MH<sup>+</sup>).

c) etapa 3:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa 4, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanoato de metilo, mediante la saponificación con LiOH·H<sub>2</sub>O y la formación del clorhidrato, con HCl acuosa. MS (m/e): 481,1 (MH<sup>+</sup>).

De una forma análoga a la de la síntesis del ejemplo 2, se prepararon otros derivados adicionales de la 6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidina, a partir de sus respectivos materiales de partida, mencionados en la tabla 2. La Tabla 2, comprende desde el ejemplo 3, hasta el ejemplo 148. Opcionalmente, puede procederse a purificar los compuestos finales, mediante cromatografía sobre gel, eluyendo con mezclas apropiadas de disolventes. De una forma opcional, los compuestos finales, pueden transferirse en sus respectivas sales, mediante tratamiento con ácidos apropiados. Las mezclas diastereoméricas o racémicas, pueden separarse en sus respectivos diastereoisómeros o enantiómeros, mediante técnicas cromatográficas, de la forma que se sea apropiada.

Tabla 2:

5

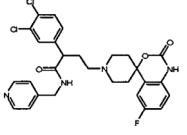
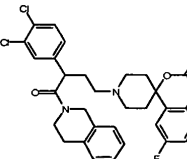
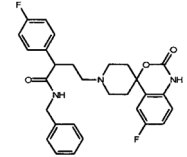
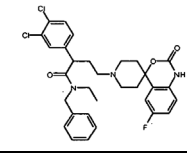
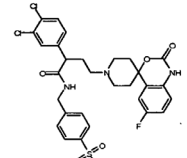
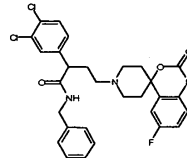
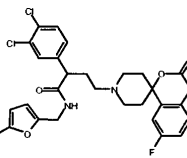
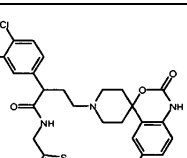
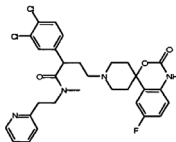
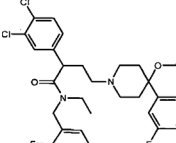
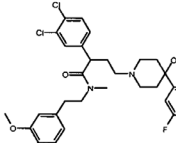
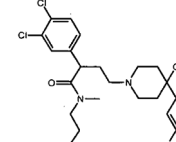
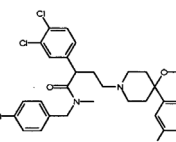
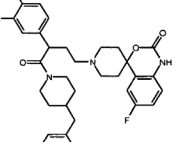
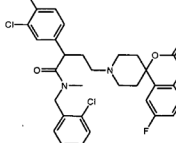
Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
3	557,45		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(piridin-4-ilmetil)-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y C-piridin-4-ilmetil-amina (comercialmente disponible)	557,2
4	582,5		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (comercialmente disponible)	582,3
5	505,56		N-bencil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y bencilamina (comercialmente disponible)	506,1
6	584,52		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y benciletilamina (comercialmente disponible)	586,1
7	634,55		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metil-sulfonil)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-metanosulfonil-benciletilamina (comercialmente disponible)	634,3
8	590,1		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-clorobencilamina benciletilamina (comercialmente disponible)	590,3
9	560,54		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y C-(5-metil-furanil-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	560,3
10	576,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y C-(3-metil-tiofen-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	576,3



Tabla 2 (continuación 1):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
11	585,51		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-ilet)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 2-piridin-2-ilet-amina (comercialmente disponible)	585,2
12	602,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y etil(2-fluorobencil)-lamina (comercialmente disponible)	602,3
13	644,57		2-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina (comercialmente disponible)	644,5
14	536,47		N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y butil-metil-amina (comercialmente disponible)	536,5
15	604,94		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-clorobencilamina (comercialmente disponible)	606,3
16	624,58		1'-[4-(4-bencilpiperidin-1il)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxobutil)-6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-bencilpiperidina (comercialmente disponible)	624,3
17	604,94		N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y cloro-bencil-metilamina (comercialmente disponible)	606,3

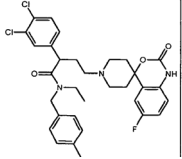
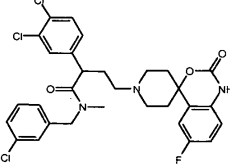
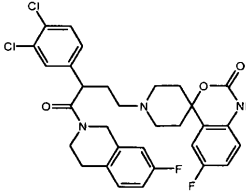
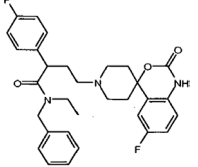
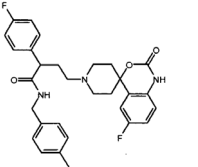
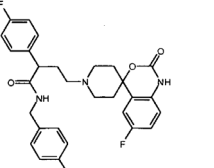
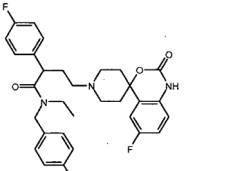
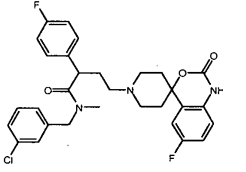
18	598,55		2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y etil(4-metilbencil)-amina (comercialmente disponible)	598,3
----	--------	---	---	--	-------

Tabla 2 (continuación 2):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
19	604,94		N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	606,2
20	600,49		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-spiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (comercialmente disponible)	600,3
21	533,62		N-bencil-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y bencil-etil-amina (comercialmente disponible)	534,3
22	519,59		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 4-metil-bencilamina (comercialmente disponible)	520,2
23	540,01		N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 4-cloro- bencilamina (comercialmente disponible)	540,2
24	547,65		N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y etil(4-metilbencil)-amina (comercialmente disponible)	548,3
25	554,04		N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	554,1

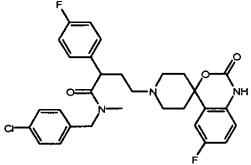
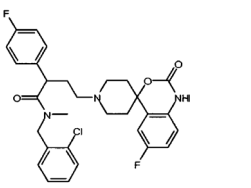
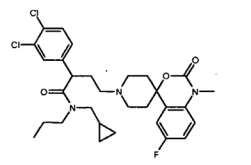
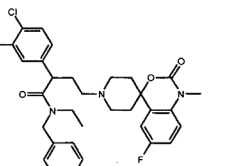
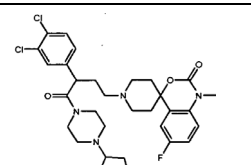
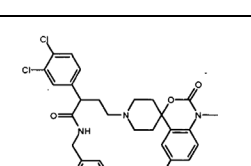
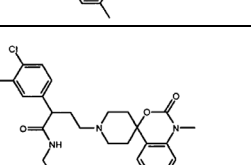
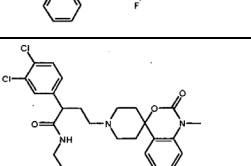
26	554,04		N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (4-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	554,3
----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 3):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
27	554,04		N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (2-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	554,3
28	576,54		N-(ciclopropilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-propilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y ciclopropilmetil-propil-amina (comercialmente disponible)	576,3
29	598,55		N-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y bencil-etil-amina (comercialmente disponible)	598,3
30	617,59		1'-[4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-3-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metil-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y ciclopentilpiperazina (comercialmente disponible)	617,5
31	584,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y 4-metil-bencilamina (comercialmente disponible)	584,3
32	570,49		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y bencilamina (comercialmente disponible)	570,3
33	648,58		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonyl)-bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y 4-meta-nosulfonyl-bencilamina (comercialmente disponible)	648,2

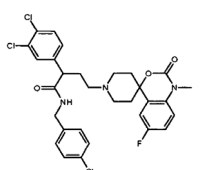
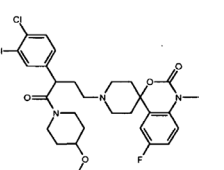
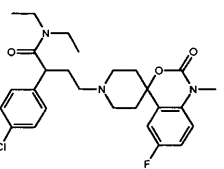
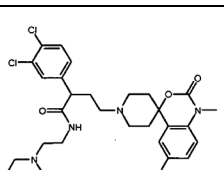
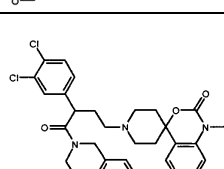
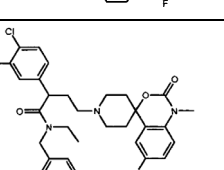
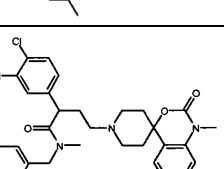
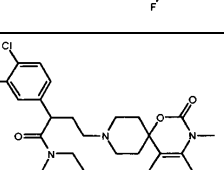
34	604,94		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-cloro--bencilamina (comercialmente disponible)	606.1
----	--------	---	---	--	-------

Tabla 2 (continuación 4):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
35	578,51		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metil-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-metoxi-piperidina (comercialmente disponible)	578,3
36	536,47		2-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietyl-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y dietilamina (comercialmente disponible)	536,3
37	593,53		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2--morfolin-4-ietil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 2-morfolin-4-il-etilamina (comercialmente disponible)	593,2
38	614,52		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (comercialmente disponible)	614,2
39	612,57		2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y etil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	612,3
40	618,96		N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (3-cloro-bencil)-bencilamina (comercialmente disponible)	618,3
41	562,51		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metil-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-metilpiperidina (comercialmente disponible)	562,1

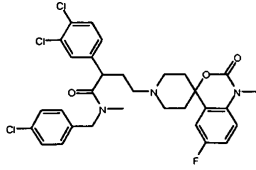
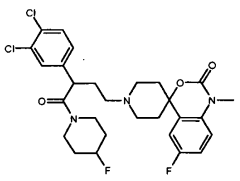
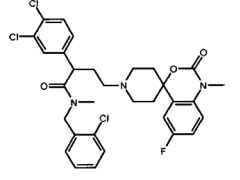
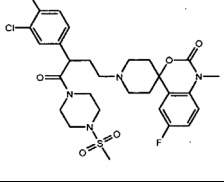
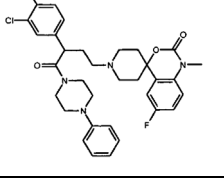
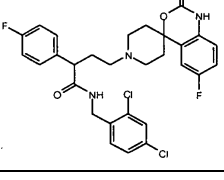
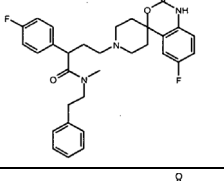
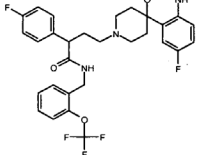
42	618,96		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (4-cloro—bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	618,3
----	--------	---	---	--	-------

Tabla 2 (continuación 5):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
43	566,48		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-fluoro-piperidina (comercialmente disponible)	566,2
44	618,96		N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (2-cloro-bencil)metil-lamina (comercialmente disponible)	618,3
45	627,56		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 1-metanosulfonylpiperazina (comercialmente disponible)	627,3
46	625,57		1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 1-fenil-piperazina (comercialmente disponible)	627,3
47	574,45		N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 2,4-dicloro-bencilamina (comercialmente disponible)	576,2
48	533,62		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y metil-fenil-amina (comercialmente disponible)	534,2
49	589,56		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 2-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	590,3

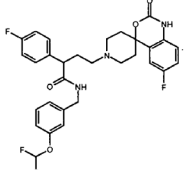
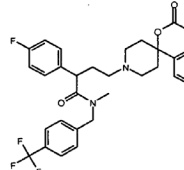
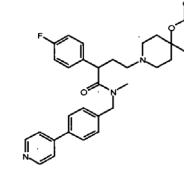
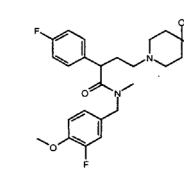
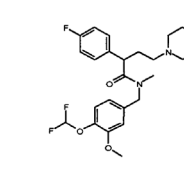
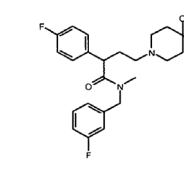
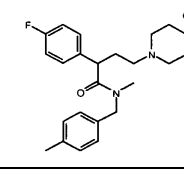
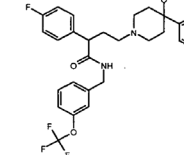
50	571,57		N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 3-difluorometoxibencil-amina (comercialmente disponible)	672,3
----	--------	---	---	--	-------

Tabla 2 (continuación 6):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
51	587,59		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y metil-(4-trifluorometoxibencil)-amina (comercialmente disponible)	588,2
52	596,68		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y metil-(4-piridin-4-il)bencil-amina (comercialmente disponible)	597,4
53	567,61		N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (3-fluoro-4-metoxibencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	568,3
54	615,62		N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (4-difluorometoxi-3-metoxibencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	616,3
55	537,58		N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (3-fluoro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	538,4
56	533,62		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	534,2
57	589,56		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 2-trifluorometoxibencilamina (comercialmente disponible)	590,3

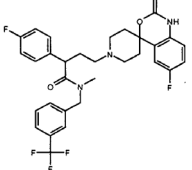
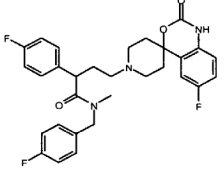
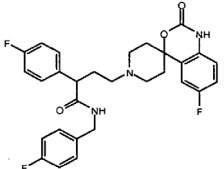
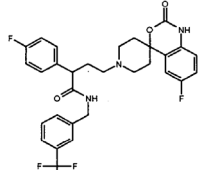
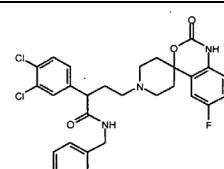
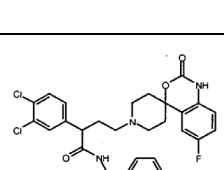
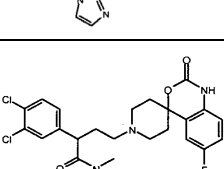
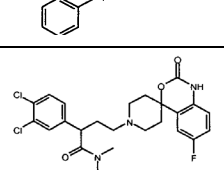
58	587,59		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	588,3
----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 7):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
59	53758		N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y (4-fluoro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	538,5
60	523,55		N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 4) y 4-fluoro-bencilamina (comercialmente disponible)	524,5
61	573,56		4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 3-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible)	574,3
62	625,35		N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 2,4-diclorobencilamina (comercialmente disponible)	626,1
63	671		N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y C-(4-clorofenil)-C-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	670,2
64	570,49		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y bencil-metilamina (comercialmente disponible)	570,3
65	584,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-fenilamina (comercialmente disponible)	586,3

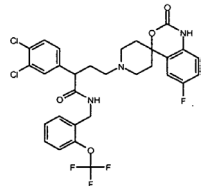
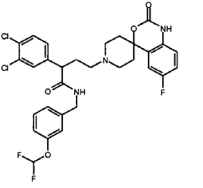
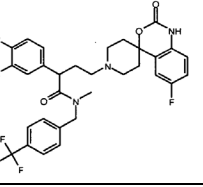
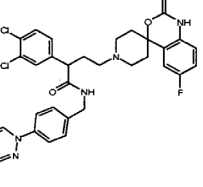
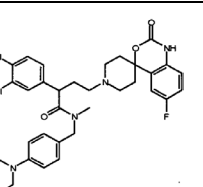
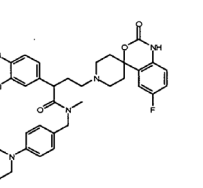
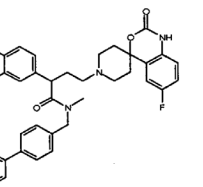
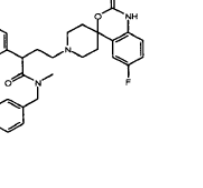
66	640,46		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)encil]-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 2-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	588,3
----	--------	---	---	--	-------

Tabla 2 (continuación 8):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
67	622,47		2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)encil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 3-difluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	622,3
68	638,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(4-trifluoro-metoxi-bencil)-amina (comercialmente disponible)	638,2
69	622,53		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-pirazo-1-il-bencil-amina (comercialmente disponible)	622,4
70	655,6		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina (comercialmente disponible)	655,4
71	653,63		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(4-piperidin-1-il-bencil)-amina (comercialmente disponible)	653,4
72	647,58		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(4-piridin-4-il)-bencil-amina (comercialmente disponible)	647,5
73	652,55		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]amina (comercialmente disponible)	652,3



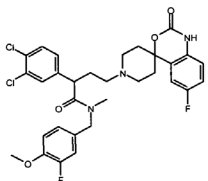
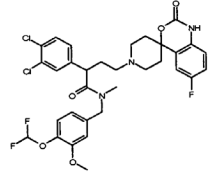
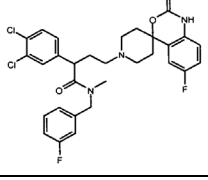
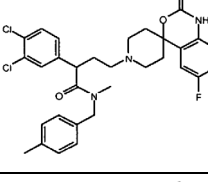
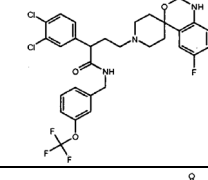
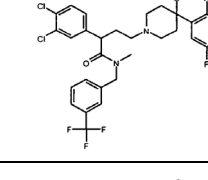
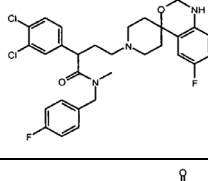
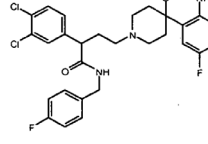
74	618,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (3-fluoro-4-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	618,4
----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 9):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
75	666,52		2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (4-difluorometoxi-3-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	666,3
76	588,48		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (3-fluoro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	588,1
77	584,22		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(4-metilbencil)-amina (comercialmente disponible)	586,2
78	640,46		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	640,2
79	638,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y metil-(3-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	638,3
80	588,48		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (4-fluoro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	588,1
81	574,45		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-fluoro-bencilamina (comercialmente disponible)	576,3

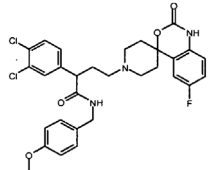
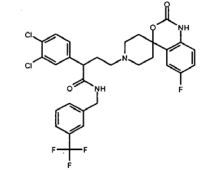
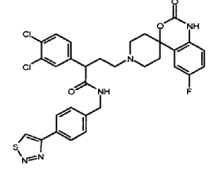
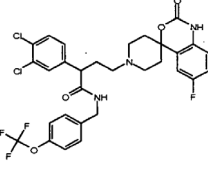
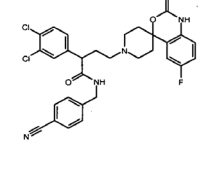
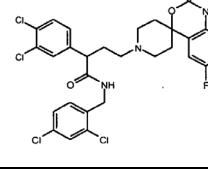
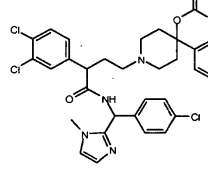
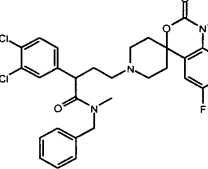
82	586,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-metoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	586,3
----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 10):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
83	624,46		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-trifluorometil]bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	624,3
84	640,56		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-bencil]-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamina (comercialmente disponible)	640,2
85	640,46		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4(trifluorometoxi)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 3-treifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	640,2
86	581,47		N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y 4-aminometilbenzo-nitrilo (comercialmente disponible)	581,3
87	639,38		N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y 2,4-dicloro-bencilamina (comercialmente disponible)	640,3
88	685,03		N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y C-(4-cloro-fenil)-C-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	686,4
89	584,52		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y bencil-metilamina (comercialmente disponible)	586,3

90	598,55		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metilfenetil-amina (comercialmente disponible)	598,3
----	--------	--	--	--	-------

Tabla 2 (continuación 11):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
91	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)encil]-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 2-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	654,3
92	636,5		2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)encil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	636,3
93	652,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	652,3
94	636,55		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1Hpirazol-1-il)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-pirazol-1-il-bencil-amina (comercialmente disponible)	636,3
95	669,62		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina (comercialmente disponible)	669,4
96	667,65		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(4-piperidin-1-il-bencil)-amina (comercialmente disponible)	667,3
97	616,6		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(4-piperidin-1-il-bencil)-amina (comercialmente disponible)	661,4

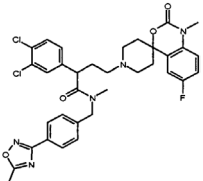
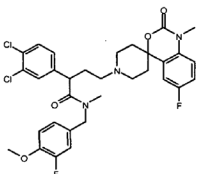
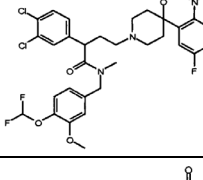
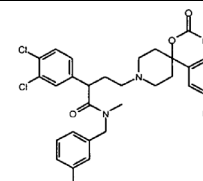
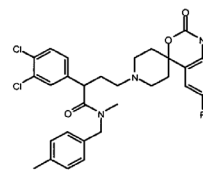
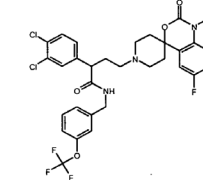
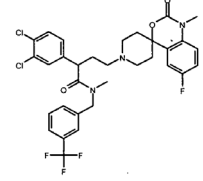
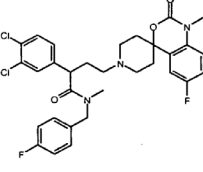
98	666,58		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)-encil-amina ](comercialmente disponible)	666,3
----	--------	---	--	--	-------

Tabla 2 (continuación 12):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
99	632,53		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (3-fluoro-4-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	632,5
100	680,55		2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (4-difluorometoxi-3-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	680,3
101	602,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (3-fluoro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	604,3
102	598,55		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	598,3
103	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 3-trifluorometoxi-bencil-amina (comercialmente disponible)	654,4
104	652,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)encil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y metil-(3-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	652,3
105	602,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y (4-fluoro-bencil)-metil-amina ((comercialmente disponible)	604,3

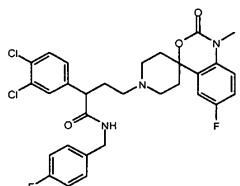
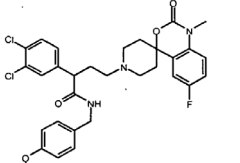
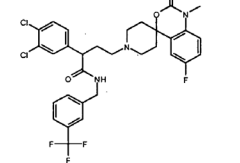
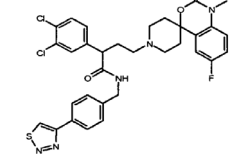
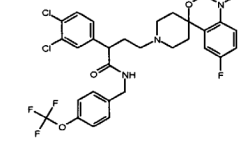
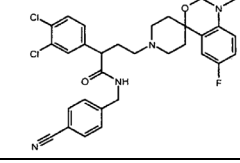
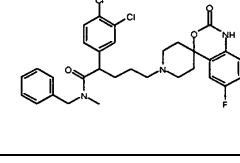
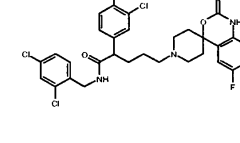
106	588,48		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-fluoro-bencilamina (comercialmente disponible)	588,1
-----	--------	---	--	--	-------

Tabla 2 (continuación 13):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
107	600,52		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)-butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-metoxi-bencil-amina (comercialmente disponible)	600,3
108	638,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluoro-metil)-bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 3-trifluorometil-bencil-amina (comercialmente disponible)	638,3
109	654,59		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamina (comercialmente disponible)	654,4
110	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)-bencil]butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-trifluorometoxi--bencilamina (comercialmente disponible)	654,4
111	595,5		N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-butanóico (intermediario 5) y 4-aminometil-benzonitrilo (comercialmente disponible)	595,4
112	584,52		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y bencilmetilamina (comercialmente disponible)	584,2
113	639,38		N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 2,4-dicloro-bencil-amina (comercialmente disponible)	640,3

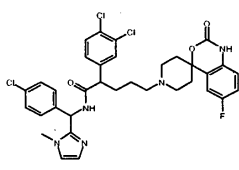
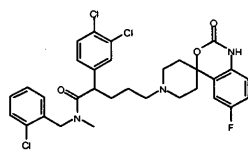
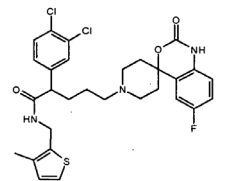
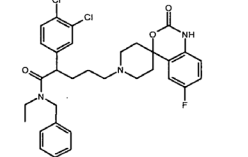
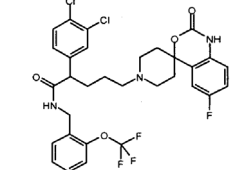
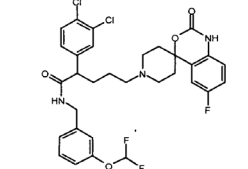
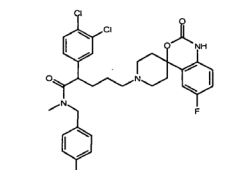
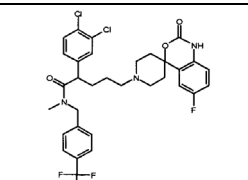
114	685,03		N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y C-(4-cloro-fenil)-C-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil-amina (comercialmente disponible)	686,3
-----	--------	---	--	--	-------

Tabla 2 (continuación 14):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
115	618,96		N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (2-cloro-bencil)metil-aminal (comercialmente disponible)	618,3
116	590,54		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y C-(3-metil-tiofen-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	590,2
117	598,55		N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y bencil-etil-amina (comercialmente disponible)	598,3
118	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-trifluorometoxi-bencil-amina (comercialmente disponible)	654,3
119	636,5		2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 3-difluorometoxi-bencil-amina (comercialmente disponible)	636,2
120	618,96		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	618,3
121	652,52		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible)	652,2

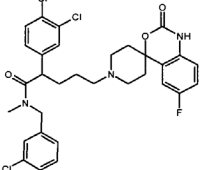
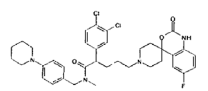
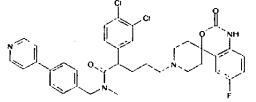
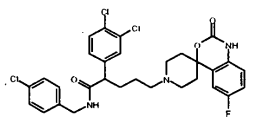
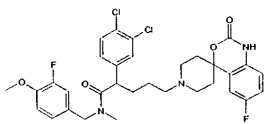
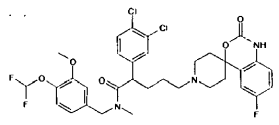
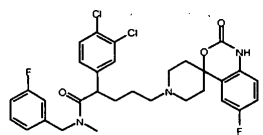
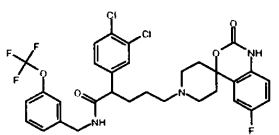
122	618,96		N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (3-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	618,3
-----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 15):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
123	667,65		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilbencil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-(4-piperidin-1-ilbencil)-amina (comercialmente disponible)	667,,3
124	661,6		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-(4-piperidin-4-ilbencil)-amina (comercialmente disponible)	661,3
125	604,94		N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-cloro-bencilamina (comercialmente disponible)	604,3
126	632,53		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (3-fluoro-4-metoxibencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	632,4
127	680,55		2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (4-difluorometoxibencil)-metil-amina (comercialmente disponible)	680,3
128	602,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (3-fluoro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	602,3
129	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 3-trifluorometoxibencilamina (comercialmente disponible)	654,4

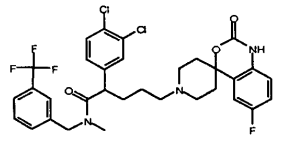
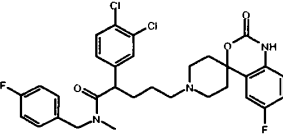
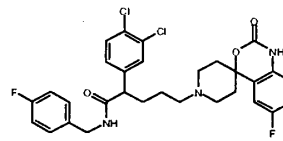
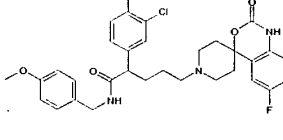
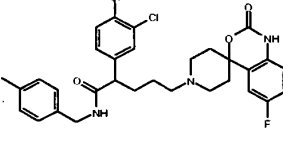
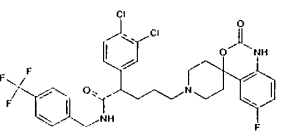
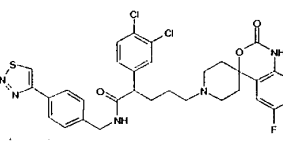
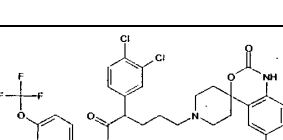
130	652,52		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)encil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-(3-trifluorometilencil)-amina (comercialmente disponible)	652,3
-----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 16):

5

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
131	602,51		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (4-fluoro-bencil)metilaminal (comercialmente disponible)	602,3
132	588,48		2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-fluoro-bencilamina (comercialmente disponible)	588,1
133	600,52		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-metoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	600,2
134	584,52		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-metil-bencilamina (comercialmente disponible)	584,2
135	638,49		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)encil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible)	638,3
136	654,59		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)encil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamina (comercialmente disponible)	654,4
137	654,49		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible)	654,3



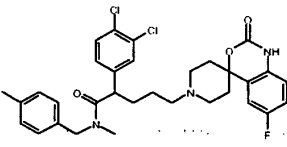
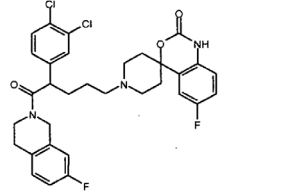
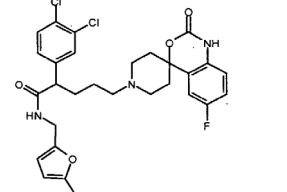
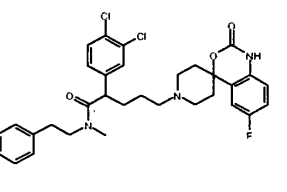
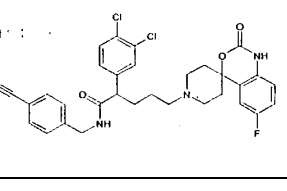
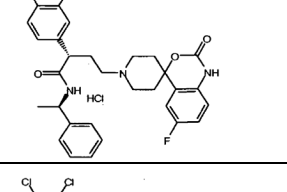
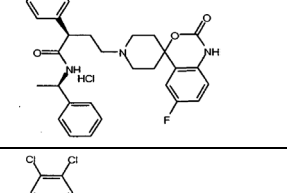
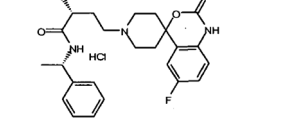
138	398,55		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-(4-metilbencil)-amina (comercialmente disponible)	598,3
-----	--------	---	--	---	-------

Tabla 2 (continuación 17):

Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
139	614,52		1'-[4-(3,4-diclorofenil)-5-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-oxopentil]-6-fluoro-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2-(1H)-ona	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (comercialmente disponible)	614,1
140	574,48		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y C-(5-metil-furanil-2-il)-metilamina (comercialmente disponible)	576,3
141	598,55		2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y metil-fenetil-amina (comercialmente disponible)	598,3
142	595,52		N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y 4-aminometil-benzonitrilo (comercialmente disponible)	595,3
143	606,95		(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1R)-1-feniletil]butanamida clorhidrato	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (R)-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible)	
144	606,95		(2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1R)-1-feniletil]butanamida clorhidrato	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanóico (intermediario 6) y (R)-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible)	
145	606,95		(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (S)-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible)	570,3

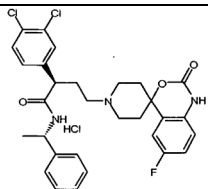
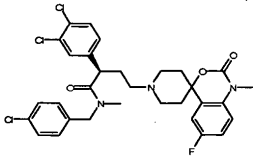
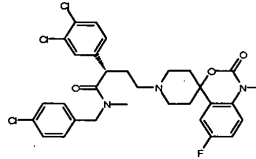
146	606,95		(2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-((1S)-1-feniletil)butanamida clorhidrato	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 3) y (S)-1-feniletilamina (comercialmente disponible)	570,3
-----	--------	---	---	---	-------

Tabla 2 (continuación 18):

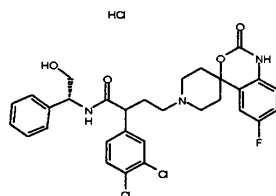
Ejemplo	MW	Estructura	Mombre del compuesto	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
147	618,96		(2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y (4-fluoro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	618,3
148	618,96		(2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida	Clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico (intermediario 5) y (4-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible)	618,3

5

Ejemplo 149

2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]butanamida clorhidrato

10



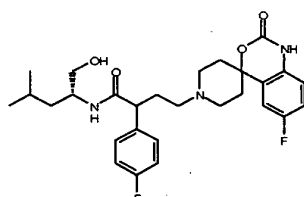
15

De una forma análoga a la del procedimiento de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, etapa 5, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del clorhidrato del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico y S-2-amino-2-fenil etanol (comercialmente disponible en el mercado), y subsiguiente sometimiento a purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea (2 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe. MS (m/e): 516(MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 150

4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]butanamida

30

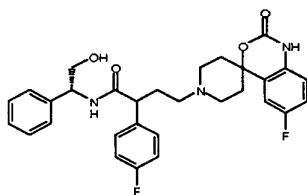


35

De una forma análoga a la del procedimiento de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, etapa 5, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del clorhidrato del ácido 2-(4-fluoro)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico y (R)-4-metil-2-amino-pentanol (comercialmente disponible en el mercado), y el subsiguiente sometimiento a cromatografía flash (de evaporación instantánea) (2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar dos diastereómeros. Las fracciones combinadas del producto, de cada uno de ellos, se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe. Ambos mostraron un valor de MS (m/e): 516(MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 151

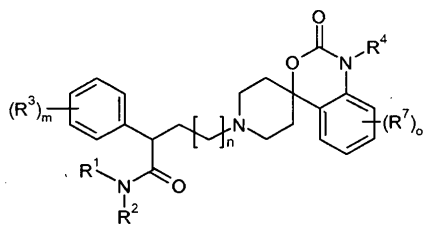
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]butanamida



De una forma análoga a la del procedimiento de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, etapa 5, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del clorhidrato del ácido 2-(4-fluorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanóico, y (R)-2-amino-2-feniletanol (comercialmente disponible en el mercado) y el subsiguiente sometimiento a cromatografía flash (de evaporación instantánea) (2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los diastereómeros, se separaron, de esta forma, y cada una de las fracciones combinadas del producto, de cada uno de ellos, se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe. Ambos mostraron un valor de MS (m/e): 536(MH<sup>+</sup>).

## REIVINDICACIONES

1.- Derivados de espiropiperidina como antagonistas de NK3



I

en donde,

$R^1$ , es hidrógeno ó alquilo inferior;

$R^2$ , es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior ó  $-(CHR^5)_x-A$ ;

$R^5$ , es hidrógeno, alquilo inferior, ó hidroxialquilo inferior, ó es heteroarilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

A, es cicloalquilo, arilo, heterociclilo ó heteroarilo, cuyos, se encuentran opcionalmente sustituidos por una o más  $R^6$ , en donde,  $R^6$ , es alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, ciano, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ó alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es arilo, heterociclilo ó heteroarilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, ó es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

x, es 0, 1, 2 ó 3;

ó,  $R^1$ ,  $R^2$ , pueden formar, conjuntamente con el átomo de N, heterociclilo ó heteroarilo, anillos éstos, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, halógeno, cicloalquilo, bencilo ó arilo.

$R^3$ , es hidrógeno ó halógeno;

$R^4$ , es hidrógeno ó alquilo inferior;

$R^7$ , es hidrógeno, halógeno ó alquilo inferior;

m, es 1 ó 2; cuando m es 2,  $R^3$ , pueden ser iguales, o no;

n, es 1 ó 2;

o, es 1 ó 2; cuando o es 2,  $R^7$ , pueden ser iguales o no;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde, el término "alquilo inferior", significa un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada, el cual contiene 1 – 8 átomos de carbono.

2.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, una de las  $R^1$  ó  $R^2$ , ese alquilo inferior.

3.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde, los compuestos, son N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;

N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;

N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;

N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;

- N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 5 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 10 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 15 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 20 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil] butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 65 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida; 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida; 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;
- 5 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
(2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- 10 4.- Un compuesto de la fórmula I, en donde, una de las R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup>, representa -(CHR<sup>5</sup>)<sub>x</sub>-A, en donde, A, es arilo ó heteroarilo, y X, es 1.
- 5.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 4, en donde, los compuestos, son
- 15 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 25 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 30 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;
- 35 N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;
- 45 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 50 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 55 N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 60 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 65

- N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 5 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 55 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 60 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]pentanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilpentanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;
- 45 (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato;  
 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- 50 **6.-** Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> pueden formar, conjuntamente con el átomo de N, un anillo heterociclilo ó heteroarilo, anillos éstos, los cuales se encuentran sustituidos por uno o más halógenos.
- 7.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 6, compuestos éstos, los cuales son
- 55 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona.
- 60 **8.-** Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>3</sup>, es cloro y, m es 2.
- 9.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 8, compuestos éstos los cuales son
- 65 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida



- 1'-il)butanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-  
 5 2-furil)metil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)butanamida;  
 N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 10 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-  
 15 metilbencil)butanamida;  
 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)butanamida;  
 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-  
 metilbencil)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-  
 25 (metilsulfonil)bencil]butanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)butanamida;  
 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-  
 4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 30 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-  
 metilbencil)butanamida;  
 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 35 il)-N-metilbutanamida;  
 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-  
 ona;  
 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)-N-metilbutanamida;  
 40 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-  
 il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-  
 45 feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)  
 bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-  
 1'-il)butanamida;  
 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-  
 (trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-  
 4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-  
 55 ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-  
 1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-  
 piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 60 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-  
 metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-  
 metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4-piperidin]-1'-il)-N-[3-  
 65 (trifluorometoxi)bencil]butanamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] butanamida;
- 15 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 20 N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(3-metil-2-tienil)metil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pentanamida;

- N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il) -N-metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil] pentanamida;
- 5 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il) pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-
- 10 metilpentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)pentanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pentanamida;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-5-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)pentanamida;  
 (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato;  
 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-
- 20 piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- 10.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo inferior.
- 25 11.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 10, compuestos éstos los cuales son.  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-
- 30 metilbencil)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;
- 35 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-
- 40 metilbencil)butanamida;  
 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 45 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-
- 50 piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-
- 60 piperidin]-1'-il)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;

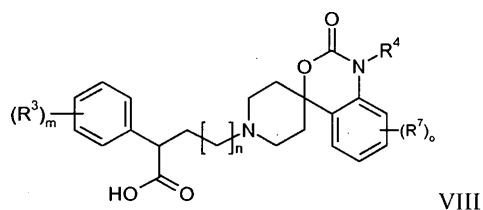
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 5 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)-N-metilbutanamida;  
 10 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 15 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;  
 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;  
 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 30 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.
- 12.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, n, es 1.
- 35 13.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 12, compuestos éstos los cuales son  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida clorhidrato;  
 40 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 45 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil]butanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
 N-butil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 50 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
 55 N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
 N-(3-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 60 N-(4-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 N-(2-clorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)butanamida;  
 65

- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]butanamida;  
N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 10 1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metilbencil)butanamida;  
N-(3-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 15 N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
1'-[3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxobutil]-6-fluoro-1-metilespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 20 N-(2-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
N-(2,4-diclorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)butanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 25 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 30 4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbutanamida;  
4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 35 N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 55 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 65 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;  
2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;

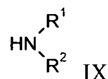
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 10 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-(2,4-diclorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 15 N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(2-feniletil)butanamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)bencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)butanamida;
- 30 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-piridin-4-ilbencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 35 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)butanamida;
- 40 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin] -1'-il)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-(4-metoxibencil)butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]butanamida;
- 50 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]butanamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]butanamida;
- 55 N-(4-cianobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)butanamida;
- (2R)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-[(1S)-1-feniletil]butanamida clorhidrato;
- (2R)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida;
- 60 (2S)-N-(4-clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilbutanamida.

14.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, procedimiento éste el cual comprende, acoplar un compuesto de la fórmula

5



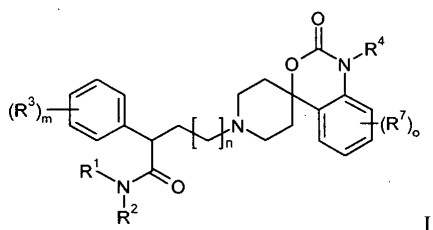
10 con una amina de la fórmula



15

en donde, los sustituyentes, tienen el mismo significado que el que se ha descrito en la reivindicación 1, en los derivados de espiropiperidina de la fórmula

20

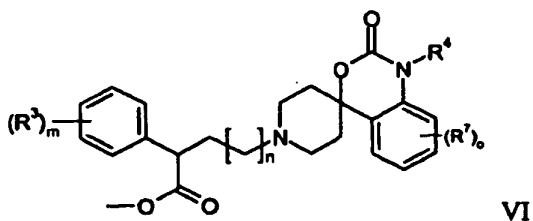


25

30 y, en caso deseado, convertir un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable

15.- El procedimiento, según la reivindicación 14, en donde, el compuesto de la fórmula VIII ó la sal de éste, se obtiene mediante la escisión de la funcionalidad éster de un compuesto de la fórmula VI

35



40

45

en donde, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y m, son igual como se han descrito en la reivindicación 1.

16.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 -13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

17.- Un medicamento, según la reivindicación 16, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

55

18.- El uso de un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).