

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. -Colo

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-111723- -00008-0000

Fecha: 2008-05-15 14:48:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

REF: Expediente No.

03-111.723

Patente de Invención: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXA-2-8-DIAZA-ESPIRO [4,5] DEC-2-ENO"**

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMB**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 520178 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 349, notificado por fijación en lista de 11 de enero de 2008, y cuya solicitud de prórroga fue oportunamente radicada ante su Despacho el 28 de marzo de 2008, me permito manifestar y anexar:

I.- Manifiesto y Anexo

Reivindicaciones

1. El examinador ha formulado objeciones a las reivindicaciones por no cumplir con el requisito de concisión o sustento por la descripción, por lo tanto se ha modificado el capítulo reivindicatorio de la siguiente forma:

La reivindicación 10 fue corregida de acuerdo a lo solicitado por el examinador con respecto a $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$.

En la reivindicación 1 se incorporo la descripción de los sustituyentes R1 y R2.

Los radicales arilo, heterociclico, cicloalquilo están plenamente definidos en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, radicales que pueden estar o no sustituidos por todos los términos allí definidos.

Teniendo en cuenta lo anterior se anexa nuevo capítulo reivindicatorio que cumple con lo establecido en las exigencias presupuestadas en el artículo 30 de la Decisión 486.

2. Acatando lo dispuesto en el requerimiento objeto de la actual contestación me permito modificar el título de la presente invención a:

"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXA-2-8-DIAZA-ESPIRO [4,5] DEC-2-ENO"

126

Estado del Arte:

Consideramos que el examinador cita referencias en contra de las presentes reivindicaciones, que no corresponden, para impugnar la patentabilidad de la invención, por lo tanto solicitamos al examinador que exponga claramente las referencias para poder de esta manera citar o proceder con las modificaciones correspondientes.

Compuesto reivindicados:

El examinador manifiesta que la presente solicitud se ve afectada por los siguientes documentos, al respecto nos permitimos hacer las presentes aclaraciones:

D1 (US6, 291,469)

Esta referencia señala una serie de compuestos espirocíclicos como ejemplos concretos que tienen en la posición 3 una fracción fenilo sustituida con un grupo amidino "-C (= NH) (-NH₂)" por lo tanto, el patrón de sustitución es totalmente diferente de la sustitución patrón de los compuestos de la presente invención, el que tiene un grupo amida de ácido en dicha posición.

El objetivo de la presente invención es encontrar compuestos útiles para el tratamiento del dolor. Los cambios que tienen que hacerse a los compuestos citados en el estado de la técnica con el fin de obtener compuestos de la presente invención son sustanciales. La sustitución del grupo amida ácida por un grupo fenilo teniendo un grupo amidino influye en la las propiedades estéricas así como en las propiedades electrónicas de la molécula. Además, no existe ninguna indicación en la cita anterior de la técnica que sugiera que tal sustitución podría sugerir que los compuestos son activos en el tratamiento del dolor.

D2 (US 5,739,336)

Se considera que el examinador ha malinterpretado lo que divulga el documento D2, porque ni siquiera la estructura básica 1-oxa-2, 8-diaza-espirometría [4,5] dec-2-ene puede ser derivado de la fórmula general I del D2, y mucho menos del patrón de sustituyentes.

En detalle, Y no podrá representar un átomo de oxígeno, mientras que X no podrá representar al grupo -CH₂-. Por otra parte, la átomo de N de los 5 miembros del anillo es sustituido y no puede participar en un doble enlace.

Por otra parte, n representa un número de 2-6. De este modo, la fracción -C (= O)-fenil en ningún caso podrá ser adscrito directamente a la heteroátomo-N del anillo de 6 miembros como se requiere para la inventividad de los compuestos reivindicados.

En consecuencia, los compuestos reivindicados son nuevos e inventivos con respecto al estado de la técnica.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 03-111.723

Página 3 de 3

Los compuestos de acuerdo las reivindicaciones 1-8 tienen novedad y actividad inventiva en vista de la citada técnica.

La reivindicación 9 se refiere a estos nuevos compuestos y es novedosa e inventiva.

En consecuencia, el objeto de la reivindicación 9 es novedoso e con nivel inventivo para que sea considerado patentable, proceso que nos son conocidos o sugeridos en el estado de la técnica, como se presenta en la presente solicitud.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todas y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

II.- ANEXO:

Conforme a lo indicado en el punto I, se anexan los siguientes documentos:

- (i) Nuevo capítulo reivindicatorio.

III.- PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones presentado, así como los argumentos expuesto, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

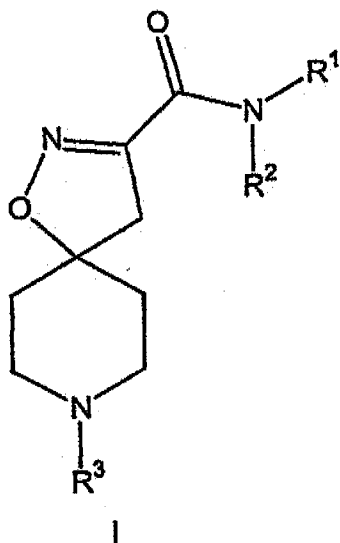
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

03/1249/P000279

Reivindicaciones

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



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

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-18} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquilo C_{1-12})-cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-12})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-12})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, en donde al menos uno de los grupos R^1 y R^2 no representa H, específicamente R^1 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-3})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-3})-heterociclilo o $NH-C(=O)$ -arilo, y R^2 representa H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-3})-arilo o (alquilo C_{1-3})-heteociclilo;

o bien

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

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

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

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

R^{12} y R^{13} son independientes entre sí y representan alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-10} , arilo, (alquilo C_{1-6})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-6})-heterociclilo o $NR^{18}R^{19}$;

R^{14} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-6})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-6})-heterociclilo o OR^{20} ;

R^{15} y R^{16} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-6})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-6})-heterociclilo o $C(=O)R^{21}$;

R^{17} representa H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8} , arilo, (alquilo C_{1-6})-arilo, heterociclilo, (alquilo C_{1-6})-heterociclilo o $C(=O)R^{22}$;

R^{18} y R^{19} son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-10} ,

cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterociclilo o (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo;

R²⁰ representa H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterociclilo o (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo;

R²¹ representa H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterociclilo o (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo u OR²³;

R²² representa H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterociclilo o (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo u OR²⁴, y

R²³ y R²⁴ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₆)-arilo, heterociclilo o (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo.

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

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₄)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₄)-arilo, heterociclilo, (alquilo C₁₋₄)-heterociclilo o NH-C(=O)-arilo, en donde al menos uno de los grupos R¹ y R² no representa H,

o bien

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

R³ representa SO₂R¹² o COR¹³;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientes entre sí y representan H,

201

alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ o C(=O)R¹⁴;

Y representa CR¹⁵R¹⁶ o NR¹⁷;

R¹² representa alquilo C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₄)-arilo, heterociclilo o NR¹⁸R¹⁹;

5 R¹³ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, (alquilo C₁₋₄)-arilo o heterociclilo;

R¹⁴ representa OR²⁰;

R¹⁵ y R¹⁶ son independientes entre sí y representan H, arilo o (alquilo C₁₋₄)-arilo;

10 R¹⁷ representa H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₄)-arilo, heterociclilo o C(=O)R²²;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₆;

R²⁰ representa alquilo C₁₋₆;

R²² representa arilo, (alquilo C₁₋₄)-arilo, heterociclilo u OR²⁴; y

15 R²⁴ representa alquilo C₁₋₆ o (alquilo C₁₋₄)-arilo.

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

20 R¹ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, (alquilo C₁₋₃)-arilo, heterociclilo, (alquilo C₁₋₃)-heterociclilo o NH-C(=O)-arilo, y

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

25

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

30 R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo o CH₂-C(CH₃)=CH₂, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, N-alquilo-N-arilamino, N,N-dialquilamino, amida, carboxialquilo, carboxibencilo; en especial metilo, etilo, CH₂-C(CH₃)=CH₂, CH(C(=O)OCH₂CH=CH₂)-

7

CH₂C(=O)O-ter-butilo, 2-cianoetilo, CH₂-CH₂-NH-C(=O)CH₃, 2-(N-etil-N-(3-metilpentil)-amino)-etil, 2-(N,N-dimetilamino)-etilo, 2-(C(=O)-NH-(β-naftilo)-etilo, 1,2-(di-(C(=O)O-ter-butil)-etilo, 3-(N-metil-N-fenilamino)-propilo, 1-(C(=O)O-bencilo)-3-metil-butilo, 1-(C(=O)O-butilo)-3-metil-butilo, CH₂CO₂-etilo, CH₂CH₂CO₂-etilo, CH₂-CH₂-O-fenilo, CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₃;

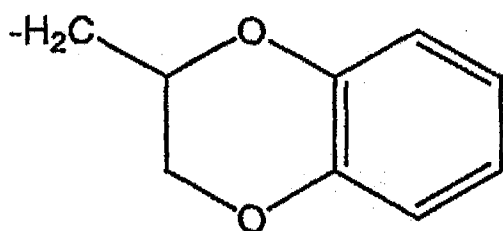
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, en especial fenilciclopropilo, 2-(O-bencilo)-ciclopentilo, 2-(carboxietilo)-ciclohexilo, 7,7-dimetil-2-(carboxietil)-ciclohexilo, 7,7-dimetil-2-metilbiciclo[3.1.1]heptano-3-ilo, no sustituido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

ciclopropilmetilo, 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo; fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo no sustituido o sustituido con fenoxi, -CH₂-P(=O)(O-etilo)₂;

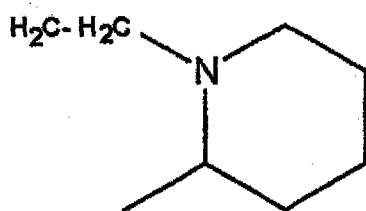
CH₂-arilo, CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-arilo, CH(CH₃)-arilo, CH(CH₃)-CH₂-arilo, CH₂-CH-(arilo)₂, CH(CO₂-alquilo)-CH₂-arilo, CH₂-CH₂-CH-(arilo)₂, en donde arilo representa fenilo no sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo, o fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, alquilo, CF₃, alcoxi, o alquilendioxi, en especial bencilo, -CH₂-naft-1-ilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 3-metoxibencilo, 2-etoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-fluoro-5-trifluorometilbencilo, 3-fluoro-4-trifluorometilbencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, 2-cloro-6-metil-bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dioximetilbencilo, CH(CH₃)-fenilo, CH(CH₃)-4-CH₃-fenilo, CH(CH₃)-(4-nitrofenilo), CH(CH₃)-(2,3-dioxietilen-fenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(2-fluorofenilo), CH₂-CH₂-fenilo, CH₂-CH₂-(4-fluorofenilo), CH₂-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-(3,4-diclorofenilo), CH₂-CH₂-(3-metoxifenilo), CH₂-CH₂-(2,5-dimetoxifenilo), CH(CO₂-ter-butilo)-CH₂-fenilo, CH(CO₂-metilo)-CH₂-4-clorofenilo, CH₂-CH(fenilo)₂, CH(CH₃)-CH₂-(4-clorofenilo), CH₂-CH₂-CH(fenilo)₂, CH₂CH₂CH₂-fenilo;

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

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



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



o CH(CO₂-metil)-CH₂-(1H-indol-3-ilo;

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

R² representa H;

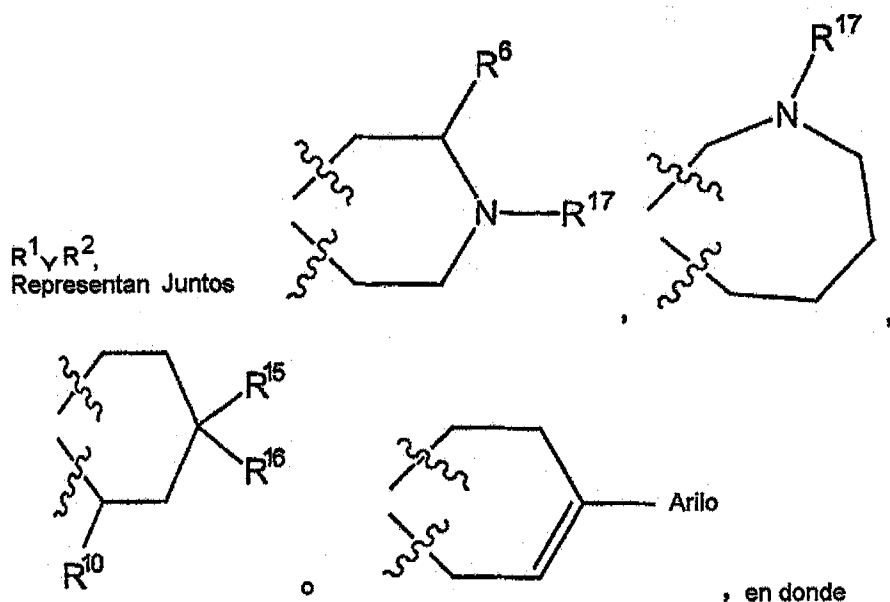
metilo, etilo o CH₂-C(CH₃) sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, en especial metilo, etilo, 2-cianoetilo, CH₂-C(CH₃)=CH₂;

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

CH₂-furanilo, en especial CH₂-furano-2-ilo, CH₂-benzofuranilo, en especial CH₂-benzofuran-2-ilo, CH₂-piridinilo, en especial CH₂-piridin-3-ilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, en especial CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo,

CH₂-CH₂-piridinilo, en especial CH₂-CH₂-piridin-2-ilo.

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



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

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

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

R¹⁵ representa H o CH₂-arilo;

R¹⁶ representa H

R¹⁷ representa H;

cicloalquilo C₃₋₈, en especial cicloheptilo;

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

(alquilo (CH₂)₁₋₃)-arilo o CH(CH₃)-arilo, donde el arilo no está

sustituido o está sustituido con alquilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, fenilo o naftilo sustituido con alcoxi;

representa piridinilo, pirazinilo o tieno[2,3-d]pirimidinilo no sustituido o sustituido con alquilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN o alcoxi; o bien

representa $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$; y

R^{22} representa fenilo, O-metilo, O-etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-n-butilo, O-ter-butilo, O-bencilo, bencilo no sustituido, bencilo sustituido con F, pirazinilo no sustituido o sustituido con alquilo, todos ellos sustituidos con fenilo o con alcoxi;

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

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

R^6 representa H o metilo;

R^{10} representa H o $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -etilo;

R^{15} representa H o bencilo;

R^{16} representa H, y

R^{17} representa H;

cicloheptilo;

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

bencilo, CH_2 -(4-ter-butilfenilo), CH_2 -(β -naftilo), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $(\text{CH}_2)_3$ -fenilo;

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

$\text{C}(=\text{O})$ -(4-metoxifenilo), $\text{C}(=\text{O})$ -bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2$ -(3,4-difluorofenilo), $\text{C}(=\text{O})$ -(2-metilpirazin-5-ilo), $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -ter-butilo u O-bencilo.

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

R^3 representa SO_2R^{12} ;

206

R^{12} represente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, en especial n-propilo; 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilometilo, fenilo o fenilo sustituido con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, OCF_3 o CO_2 -metilo, en especial 4-metilfenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-nitrofenilo, 2- CO_2 -metil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3-fluoro-6-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 2-metilo-5-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo;

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

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

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

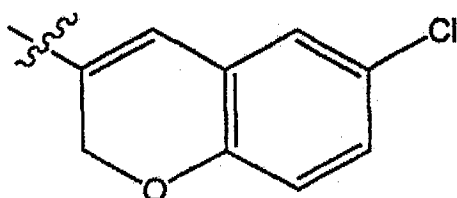
8. Derivados sustituidos de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

R^3 representa COR^{13} y

R^{13} sea no sustituido o sustituido con O-metilo, O-etilo, $O-(CH_2)_2-OCH_3$, O-bencilo, O-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido, o está sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, metilo sustituido con $O-C(=O)$ -metilo, $O-C(=O)$ -etilo, etilo, $C(=O)O$ -metilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo o 3-metilbutilo, en especial metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, $CH_2O-CH_2CH_2-OCH_3$, $CH(CH_3)-O$ -fenilo, $CH_2-CH_2-C(=O)OCH_3$, $C(CH_3)_2-OC(=O)CH_3$, CH_2-O -bencilo, CH_2-O -(3-clorofenilo), $CH_2-CH_2-CH_2-O$ -fenilo, $CH(OC(=O)metilo)CH_3$; ciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 1-adamantilo;

fenilo o naftilo no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, .CN, fenilo,

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, CF_3 , F, Cl, Br, I, -
CN, NO_2 , metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi,
OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F,
SCH₃CH₂OC(=O)fenilo o -N(CH₃); en especial 4-fluorofenilo, 2-
clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fenilfenilo (4-bifenilo), 4-
etilfenilo, 4-CF₃-fenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-ter-butilo, 3-
OCF₃-fenilo, 4-OCF₃-fenilo, 4-SCF₃-fenilo, 3-SCF₂-fenilo, 2-CH₂-
OC(=O)fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-
difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-CF₃-3-
fluorofenilo, 3-CF₃-6-fluorofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 2-cloro-4-
nitrofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2,3-
difluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metil-6-fluorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo;
(alquilo C₁₋₂)-arilo, no sustituido o sustituido, en especial bencilo,
fenetilo, CH(C₂H₅)-fenilo, CH-(NH-SO₂-(4-metilfenilo))-CH₂-fenilo,
CH=CH-fenilo, CH=CH₃-(3-trifluorofenilo) o furanilo, benzofuranilo;
tienilo, piridinilo, pirazolilo, benzodihidropiranilo, isoxazolilo no
sustituido o sustituido con alquilo, no sustituido o sustituido con
alquilo, CF₃, arilo, O-fenilo, cloro, S-metilo, S-etilo; en especial 1,5-
dimetilfuran-3-ilo, 2-metil-5-ter-butil-furan-3-ilo, 3-clorotien-2-ilo, 1-(4-
clorofenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-ter-butil-pirazol-5-ilo,



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

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

formado por

- éster metílico del ácido 3-(1H-indol-3-ilo)-2-[[8-(4-trifluorometoxi-benzolsulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-amino]-propanoico
- éster dietílico del ácido {4-[(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico
- (4-cicloheptil-piperazin-1-ilo)-[8-tiofeno-2-sulfonilo]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]-metanona
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]-(4-fenil-piperazin-1-ilo)-metanona
- ciclopentilamida del ácido 8-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (4-naftalen-2-ilometil-piperazin-1-ilo)-(8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo)-metanona
- fenetilamida del ácido 8-dimetil-sulfamoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (1-fenil-etil)-amida del ácido 8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(toluen-4-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- N'-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carbonil]-hidrazida del ácido 4-dietilamino-benzoacético
- (2-pirrolidin-1-ilo-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- fenetil-amida del ácido 8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-bencensulfonil-1-oxa-2,8-espiro[4.5]dec-2-eno-2-carboxílico
- [4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-ilo]-[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-ilo]metanona
- [3-(2-metil-piperidin-1-ilo)-propil]-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico

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

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

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

espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

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

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

- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencil-fenetil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,5-dicloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- metil-piridin-3-ilometil-amida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(piridin-4-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- etil-(2-metil-alil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-fenil-acriloil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (5-metil-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilo-metanosulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

- (tetrahidro-furan-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2,4-difluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido {[8-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-acético
- éster metílico del ácido 4-oxo-4-{3-[(tiofen-2-ilometil)-carbamoil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-ilo-butírico
- bencilamida del ácido 8-(2-etil-sulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 3-{[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}-propanoico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(4-fenoxi-butiril)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-ilo)-piperazin-1-ilo]-metanona
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-benciloxi-ciclopentil)-amida del ácido 8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 4-{[8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino}piperidin-1-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutil-amida del ácido 8-(2-metilsulfanil-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(5-ter-butil-2-metil-furan-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

216

- (naftalen-1-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-(4-trifluoro-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-carboxílico
- (piridin-4-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-3-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-(4-metoxi-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- 3-cloro-bencilamida del ácido 8-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo)-(4-otolil-piperazin-1-ilo)-metanona
- (8-fenil-metano-sulfonil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo(4-piridin-2-ilo-piperazin-1-ilo)-metanona
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-trifluorometil-sulfanil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- bencilamida del ácido 8-[tiofen-2-sulfonil]-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- isobutilamida del ácido 8-(4-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster metílico del ácido 2-(3-isobutil-carbamóil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-sulfonil)-bencen-acético
- éster ter-butílico del ácido 2-[(8-dimetil-sulfamóil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propanoico
- [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo)-etil]-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-imidazol-1-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster bencílico del ácido 4-[8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

- dimetilamida del ácido 3-(4-cicloheptil-piperazin-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-8-sulfónico
- éster ter-butílico del ácido 4-metil-2-[[8-(tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-pentanoico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(3-cloro-2-fluoro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster ter-butílico del ácido 2-[[8-(4-metoxi-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- éster etílico del ácido 3-[[8-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-amino]-propanoico
- bencilamida del ácido 8-(2-fenoxi-propionil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-fluoro-2-metil-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- [8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-ilo]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilo]-metanona
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopentil-amida del ácido 8-(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2-etil-sulfanil-etil)-amida del ácido 8-(4-bromo-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- éster etílico del ácido 1-[8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carbonil]-piperidin-2-carboxílico
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-(2,3-dicloro-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-metil-amida del ácido 8-hexanoil-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- ciclopropil-etil-amida del ácido 8-(2,3-difluoro-4-metil-benzoil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico

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

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

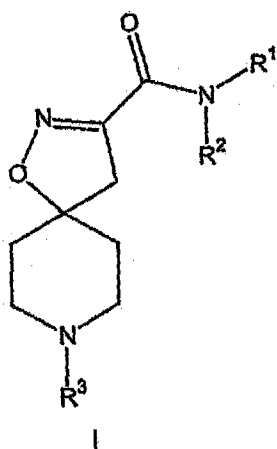
- (tiofen-2-ilometil)-amida del ácido 8-(naftalen-1-carbonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (3-metil-propil)-amida del ácido 8-(4-fluoro-bencensulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilometil)-amida del ácido 8-(5-cloro-tiofen-2-sulfonil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxí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

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

así como sus clorhidratos.

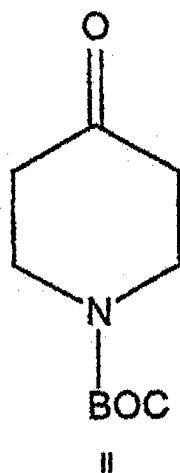
10. Procedimiento de preparación de un derivado sustituido de 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula general (I)

22

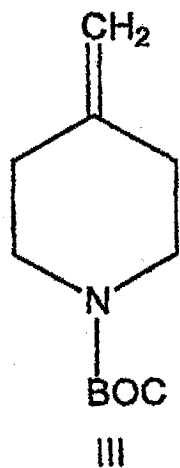


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron arriba,
caracterizado porque

(a) el compuesto con la fórmula (II)

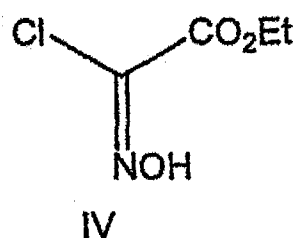


se transforma en el compuesto (III), mediante un agente metilador, de
preferencia Ph_3PCH_3Br en presencia de ter-butilato de potasio en THF

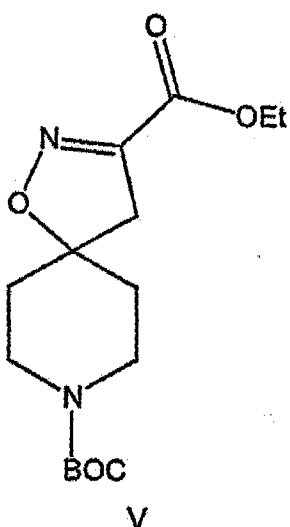


(b) El compuesto (III) se transforma con acetato de etil-cloroimida (IV)

27

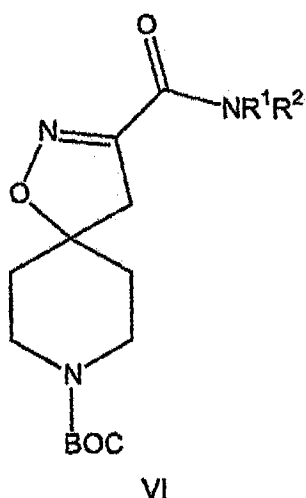


5 en presencia de una base, de preferencia carbonato de sodio e hidrógeno, o hidróxido de litio, de preferencia en un solvente orgánico, en especial metanol, diclorometano o THF, formando el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (V)

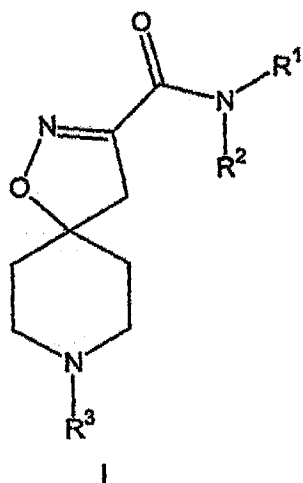


10 (c) El compuesto (V) se convierte en el derivado del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno con la fórmula (VI), ya sea en forma directa o con previa saponificación de la función éster etílico de ácido carboxílico del compuesto (V) y según el caso activando la función ácido carboxílico así obtenida,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

22A



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



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

11. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido del 1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno como en la fórmula general (I), en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o

225

5

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

226 ²⁰⁶

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-111723

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/438, C07D498/10

Concepto Técnico No: 0919

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP02/06880

Fecha de Presentación Interna. 21 de Junio de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 9 a 74 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 75 a 100 como se radicó inicialmente
Folios 141 a 160 modificadas
Folios 198 a 225 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 1
16 de Mayo de 2002, EP, 02010217.4
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 138 a 160, Folios: 195 a 197

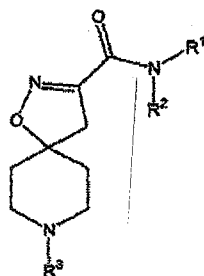
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 25 de Junio de 2001 y su correspondiente documento, fueron aceptados para el estudio de patentabilidad en el concepto técnico No 01176.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXO-2,8-DAZA-ESPIRO [4,5] DEC-2-ENO".Folio 1**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos derivados sustituidos del 1-oxa-2,8-diaza-espiro [4.5] dec-2-eno, en su forma de racematos, sus estereoisómeros puros en especial enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación de mezcla, en forma aislada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sus sales en especial de las sales fisiológicamente admisibles o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, sus medicamentos y su empleo.



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos, que actúen uniéndose en los receptores afines de batracotoxina (BTX) del canal de sodio o bien son antagonistas NMDA sin los efectos secundarios de los analgésicos opiáceos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 1-oxa-2,8-diaza-espiro [4.5] dec-2-eno

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):**A61K31/438,C07D498/10

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 25 de Junio de 2001

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 25/06/2001, no se encontraron documentos que divulguen el compuesto 1-oxa-2,8-diaza-espiro [4.5] dec-2-eno

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 4, documento alguno que afecte el nivel inventivo.
- La solicitud presentada posee nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486.

El Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada que es: **"obtener compuestos 1-oxa-2,8-diaza-espiro [4.5] dec-2-eno, que actúen uniéndose en los receptores afines de batracotoxina (BTX) del canal de sodio o bien son antagonistas NMDA sin los efectos secundarios de los analgésicos**

228

opiáceos", no sería solucionado fácilmente por el Experto en la Materia y queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando que posee nivel inventivo.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 11 (folios: 198-225).

Bogotá, D.C.,

ce

CONCEPTO TÉCNICO No.0919

EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
--

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 19106**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO **87**

Rad. PCT/ 03-111723

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud internacional PCT/EP 02/06880 de fecha 21 de junio del 2002, correspondiente a la patente de invención titulada "DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1-OXA-2,8-DAZA-ESPIRO[4,5]DEC-2-ENO", fue radicada en esta Superintendencia el 22 de diciembre del 2003 bajo el número 03111723, para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 554 del 29 de julio del 2005, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 161 a 192 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el número 03-111723-00008-0000 del 15 de mayo del 2008, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 198 a 225 con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El nuevo capítulo reivindicatorio se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

230



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 19106**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO **87**

Rad. PCT/ 03-111723

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 11 contenidas en los folios 198 a 225, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio de patente solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

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

Clasificación IPC: A 61 K 31/438, C 07 D 498/10.

Reivindicación(es): 1 a 11 **Folio(s):** 198 a 225.

Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH.

Domicilio(s): Aachen, Alemania.

Inventor(es): Helmut Buschmann, Werner Englberger, Tieno Germann, Hagen-Heinrich Hennies, Corina Maul, Bernd Sundermann y Jörg Holenz.

Prioridad N°: 101 30 020.4 **Fecha:** 25 de junio del 2001 **País:** DE.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 02/06880 **Fecha:** 21 de junio del 2002.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

231



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 19106**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-111723

87

Vigente desde: 21 de junio del 2002

Hasta: 21 de junio del 2022

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

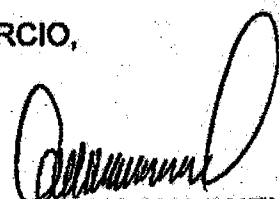
ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de Grunenthal GmbH., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

27 ABR. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Carrera 7 Nº 74 – 64, Of. 506.
Bogotá D.C.