

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 07-130803- -00018-0000**

Fecha: 2013-05-10 15:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

Ref: Expediente No. 07-130 803

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
 “DERIVADOS DE ESPIRO TRICICLICOS COMO
 MODULADORES DE CRTH2”**

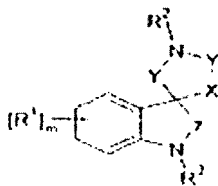
Solicitante: LABORATOIRES SERONO S.A.

Yo **Ana María Ruiz**, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada sustituta de **LABORATOIRES SERONO S.A.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 23142** que fue notificado por fijación en lista el 26 de Diciembre de 2012.

1. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 4 del oficio **No. 23142**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

El alcance del capítulo reivindicatorio no está definido para una estructura central químicamente definida, de acuerdo a la fórmula



En donde Y, X y Z configuran compuestos que difieren estructuralmente de manera significativa y, por tal motivo, se considera que el capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque no define de manera inequívoca el objeto por el cual

solicita protección, más aún teniendo en cuenta que no existe una estructura química unificadora que permita la coexistencia de los compuestos señalados bajo una misma reivindicación.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

Se considera que por medio de las modificaciones que se le han realizado a la reivindicación 1, se ha superado la objeción de claridad y concisión a la misma. Las modificaciones hechas son las siguientes:

a) R1: ahora incluye metoxi y trifluoro-metoxi como posibles sustituyentes para R1, tal y como se ejemplifica en los compuestos de los Ejemplos 37-44 (trifluoro-metoxi) y (1'-benzil-5-metoxi-2,2,5'-trioxospiro [indol-3 , 3 '- pirrolidin] -1 (2H)-il) ácido acético) del ejemplo 12, el cual ilustra que este compuesto inhibió eficazmente la unión de PGD2 a CRTH2 en más de un 70%.

b) R2 ahora está limitado a (CH₂)-R4 (es decir R2 es ahora A con n = 1)

c) R4 está limitado a:

- Alquenilo C2 (Ejemplo 25 y los compuestos 1 Alílicos del Ejemplo 122)
- Alquínilo C2 (Ejemplos 31 y 32)
- Arilo seleccionado de fenilo (Ejemplos 2, 4-8, 10-15, 19, 20, 22, 26, 27, 34-41, 43-51, 53-58, 64-66, 69, 82-87, 94 - 98, 100, 101, 105-109, 111-113, 115, 116, Ejemplo 122), bencilo (Ejemplos 23 y 52),
- Benzol [1,3] dioxol (ejemplo 16) y naftilo (Ejemplo 9, 21 y 42)

- Heteroarilo (Ejemplos 1, 3, 17, 18, 24, 33, 59-63, 67, 68, 70-81, 88, 89, 90-93, 99, 102-104, 110, 114 y 117)
- Metoximetilo (Ejemplo 122) etoximetilo (Ejemplo 28) metoxietoxi (Ejemplo 122) fenoximetilo (Ejemplo 30) y benciloximetilo (Ejemplo 29)

d) Las sustituciones de R6 (para R4) ahora están limitadas a:

- C1-C6-alquilo (Ejemplos 1, 19, 32, 33, 59, 73-76, 89, 92, 99)
- Alcoxi (Ejemplos 10, 14, 15, 38, 45, 54, 55, 76, 79, 85, 86, 100)
- Fenilo (Ejemplos 31, 63, 81, 102, 103, 110, 114, 117) halo substituido por fenilo (Ejemplos 90, 104) metoxi substituido por fenilo (Ejemplo 91)
- Ciano (Ejemplo 4, 58)
- Halógeno (Ejemplos 2, 5-8, 11, 13, 34, 35, 39, 40, 43, 44, 46, 49-51, 53, 61, 62, 64, 65, 67, 69, 71, 77, 83, 84, 87, 94-98, 100, 101, 105-109, 112 y 112-116)
- Hidroxi
- Aminocarbonilo (Ejemplo 57)
- Acilamino (Ejemplo 66)
- Sulfonilo (Ejemplo 56)
- Trihalo-C1-C6-alquilo (Ejemplos 18, 20, 26, 36, 41)

e) R7 ha sido eliminado en vista de la limitación de R1

f) Y ahora incluye la posibilidad de que una Y denote C(O) y la otra denote CH₂ de acuerdo con los Ejemplos 113-117

g) Las definiciones incluidas al final de la Reivindicación 1 han sido eliminadas, debido a que ya no serán necesarias en vista a las modificaciones hechas a la presente reivindicación.

Por otro lado,

- Las reivindicaciones 2 y 5 han sido eliminadas.

- La reivindicación 6 ha sido modificada, para que la misma sea consistente con la nueva reivindicación 1.
- La reivindicación 7 ha sido modificada para que sea más precisa.
- La Reivindicación 8 ha sido modificada. En este sentido, favor note que se ha procedido a eliminar lo siguiente:
 - o 1'-bencil-5-cloro-1(1H-tetrazol-5-ilmetilo)-2'H, 5'H-espiro[indol-3, 3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona ya que no está dispuesto por lo contenido en la fórmula de la reivindicación 1.
 - o Ácido de 1'-bencil-5-cloro--2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidina]-1(2H-ilo) acético.

Con respecto a la objeción del examinador que dice: *“en el capítulo reivindicatorio no existe una estructura química unificadora que permita la coexistencia de los compuestos señalados bajo una misma reivindicación”*, se puede afirmar que con las modificaciones hechas a la reivindicación 1, sí existe una estructura química unificadora y además, un efecto técnico como lo es la modulación de CRTH2 que permite la coexistencia de los compuestos señalados en la misma reivindicación.

2. Respecto a la Unidad de Invención

El examinador considera que existen cinco objetos de invención que son diferentes e independientes, para los cuales no existe un concepto común inventivo que permita agruparlos.

Para superar la objeción con respecto a la falta de unidad de invención de la solicitud, se ha modificado el capítulo reivindicatorio como se explicó anteriormente. Por otro lado, la presente descripción ejemplifica más de ciento veinticinco (125) compuestos y describe experimentos en donde cuarenta y seis (46) de estos fueron probados y demostraron tener actividad biológica. En este sentido, adjuntamos como anexo a este memorial el documento “Anexo A”, en donde se provee un listado de compuestos ensayados junto con sus sustituyentes en diferentes posiciones con respecto a la Fórmula I.

En referencia a este documento "Anexo A", favor tener en cuenta las siguientes especificaciones:

- Con respecto a R1, el compuesto ensayado (Ácido de 1'-benzilo-5-metoxi-2,2,5'-trioxoespiro[indol-3,3'pirrolidina]-1(2H)-ilo acético) del Ejemplo 122 denota metoxi en ésta posición.
- Con respecto a R4:
 - o Los dos (2) compuestos ensayados en el Ejemplo 122 denotan C2 alquilino en la posición R4.
 - o El Compuesto 16 ensayado, denota benzol[1,3]dioxol en la posición R4.
 - o El Compuesto 23 ensayado en el Ejemplo 122 denota benzilo en la R4, incluyendo tiazol, quinolina, piridina, furilo, imidazopiridina, tienilo y isoxazol.
 - o Los dos (2) compuestos ensayados en el Ejemplo 122 denotan metoximetilo y metoxietoxi respectivamente en la posición R4.
 - o El Compuesto 28 ensayado el Ejemplo 122 denota etoximetilo en la posición R4.
 - o El compuesto 29 ensayado el Ejemplo 122 denota benciloximetilo.
- Con respecto a R6, los compuestos ensayados incluyen alquilo, halo, ciano, alcoxi (metoxi y fenoxi), trihalo-alquilo, fenilo y halo-substituido por fenilo en una variedad de posiciones en R4 incluyendo adicionalmente múltiples sustituciones.
- Con respecto a R3, cuatro (4) de los compuesto ensayados en el Ejemplo 122 denotan n=3.
- Con respecto a Y, favor note que los compuestos ensayados, donde una Y denota C(O) y la otra denota CH2 (Compuestos 113-116).

Asimismo, es posible afirmar que el documento D2 no debe representar un obstáculo para la novedad de la estructura química central (I) dado que se ha

limitado a que ambas Y sean sustituidas por C(O) o una Y por C(O) y la otra por CH₂. Además, cualquier permutación de X, Y o Z que sea abarcado en las reivindicaciones tiene el mismo concepto común inventivo a las demás dado que conllevan a lograr el mismo efecto técnico (modulación de CRTH2), como es demostrado en los ejemplos del capítulo descriptivo y en el contenido del Anexo A.

A partir de las modificaciones y limitaciones hechas al capítulo reivindicatorio, el contenido del Anexo A y el alcance de los compuestos probados en la presente solicitud explicados anteriormente, es claro que una persona versada en la materia, razonablemente esperaría que todos los compuestos sometidos a la nueva reivindicación 1 compartan la actividad biológica que se ejemplifica.

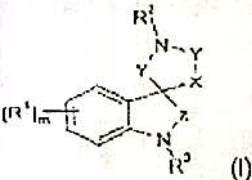
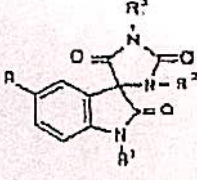
3. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

Novedad

Grupo Inventivo 3:

En los numerales 6, 7 y 8 del oficio citado, ese Despacho concluye que el grupo inventivo 3 de la presente solicitud de patente carece de novedad frente a las enseñanzas del documento **D2**.

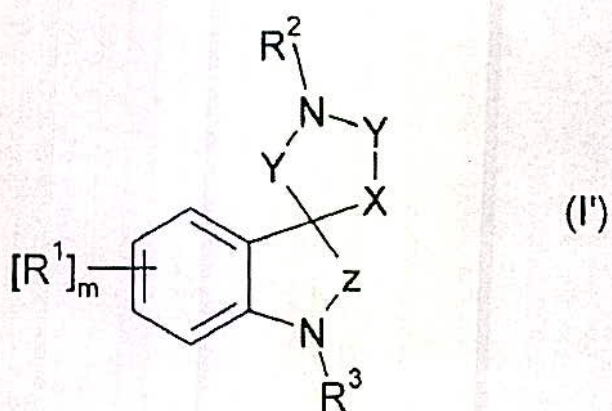
El señor Examinador considera que la novedad de la presente invención, en el grupo inventivo 3, está afectada debido a que D2 revela todas las características esenciales de la invención. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales		D2
 (I)		
R1	H	Hidrógeno y metilo (Pág. 39, Col. 1; Pág. 40, Col. 1)
	Alquilo C1-C6	
	Alcoxi C1-C6	
	Halo alquilo C1-C6	
	Halo alcoxi C1-C6	
	Halógeno	
	Arilo	
	Heterarilo	
R2	Alquilo C1-C6	R3 corresponde a hidrógeno, metilo, fenilo y fenilo sustituido (Pág. 40, Col. 1)
	$-(CH_2)_n-R^4$ A1	
	$-(CH_2)_n-R^4$ A2	
	$-(CH_2)_n-O-R^4$ A3	
	$-(CH_2)_n-O-R^4$ A4	
R3	$-(CH_2)_n-R^5$	R1 corresponde a hidrógeno y metilo
X	CH2	NR2 donde R2 corresponde a nitrógeno
	NH	
Y	C(O)	C(O)
	CH2	
Z	C(O)	C(O)
	CHR7; donde R7 corresponde a hidrógeno o Alquilo C1-C6	

Se considera que con las modificaciones y las limitaciones hechas al capítulo reivindicatorio, se supera la falta de novedad dado que el documento citado D2 no revela ningún componente genérico o especies químicas, que recapitulen uno y cada uno de los elementos de lo reivindicado en la presente solicitud. En este sentido, es posible concluir que la objeción por falta de novedad ha sido superada.

Siguiendo este orden de ideas, presentamos la nueva reivindicación 1:

1. Un compuesto de acuerdo con la Formula (I')

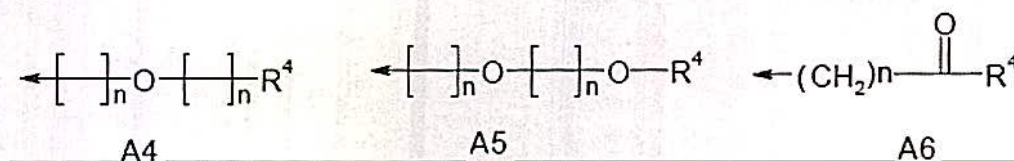
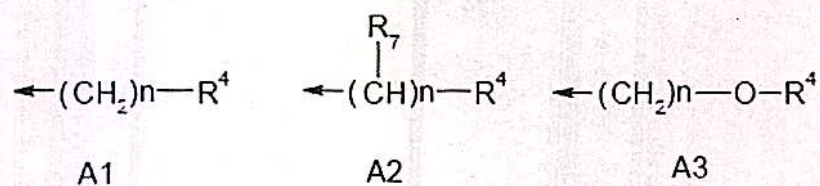


donde

R^1 es halógeno, metoxi o trifluoro-metoxi

m es 1

R^2 es $\leftarrow (CH_2)-R^4$



En donde,

R^4 es seleccionado entre el grupo formado por alqueno, alquilo, seleccionado de fenilo, bencilo, bencilo[1,3]dioxol, y naftilo, heteroarilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietoxi, fenoximetilo y benciloximetilo;

cada R^4 puede opcionalmente ser sustituido con uno o más grupos R^6 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo- C_1-C_6 , alcoxi, fenilo, halo-substituido fenilo, metoxi-substituido fenilo, ciano, halógeno, hidroxilo, aminocarbonilo, acilamino, sulfonilo, y trihalo-alquilo- C_1-C_6

R^3 es $\leftarrow (CH_2)^n-R^5$

donde n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3 o 4; donde

R^5 es carboxi;

X es CH_2 o NH ;

cada Y es $C(O)$ o una Y es $C(O)$ y la otra es CH_2 ; y

Z es $C(O)$

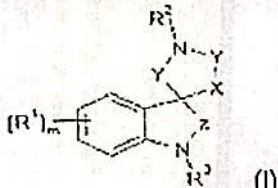
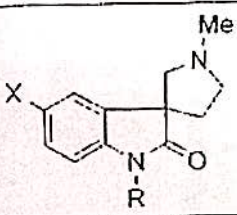
dicho heteroarilo es un heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos fusionados;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Grupo Inventivo 5:

En los numerales 6, 7 y 8 del oficio citado, ese Despacho concluye que el grupo inventivo 5 de la presente solicitud de patente carece de novedad frente a las enseñanzas del documento D3.

El señor Examinador considera que la novedad de la presente invención, en el grupo inventivo 5, está afectada debido a que D3 revela todas las características esenciales de la invención. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales		D3
 (I)		
R ₁	H	Hidrógeno o MeO (Pág. 4394, esquema 1)
	Alquilo C ₁ -C ₆	
	Alcoxi C ₁ -C ₆	
	Halo alquilo C ₁ -C ₆	
	Halo alcoxi C ₁ -C ₆	
	Halógeno	
	Arilo	
	Heterarilo	
R ₂	Alquilo C ₁ -C ₆	Hidrógeno (Pág. 4394, esquema 1)
	$\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R}^1$ $\text{---}(\text{CH})_n\text{---R}^1$ $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---O---R}^1$ A1 A2 A3	
	$\text{---}[\text{---O---}]_n\text{---R}^1$ $\text{---}[\text{---O---}]_n\text{---O---R}^1$ $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---O---R}^1$ A4 A5 A6	
R ₃	$\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R}^5$	Hidrógeno (Pág. 4394, esquema 1)
X	CH ₂	CH ₂
	NH	
Y	C(O)	CH ₂
	CH ₂	
Z	C(O)	C(O)
	CHR ₇ ; donde R ₇ corresponde a hidrógeno o Alquilo C ₁ -C ₆	

La falta de novedad del grupo inventivo 5 es superada dado que se eliminó del capítulo reivindicatorio la posibilidad de que Y representara en ambos casos CH₂.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 3 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente **NOVEDOSO E INVENTIVO** sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D2 y D3, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir los derivados de espiro tricíclicos como moduladores de CRTH2, descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 7 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Documento Anexo A.
- Sustitución de poder conferido a mí por la Dra. Juanita Acosta Gómez.

6. Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,


ANA MARÍA RUIZ

C.C. No 39790288 Usaquén

T.P. No 84909 C.S.J.

NPV

f. p-397

13

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Expediente No 17-130803

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
"DERIVADOS DE ESPIRO TRICICLICOS COMO MUDULARES
DE CRTH2"**

Solicitante: LABORATORIOS SERONO S.A.

Juanita Acosta Gómez, identificada como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante del proceso de la referencia, manifiesto a ese Despacho que **sustituyo** el poder a mí conferido a favor de los doctores **Darío Cárdenas Navas o July Galindo Quintero o Ana Maria Ruiz Rueda**, mayores de edad y vecinos de esta ciudad para que cualquiera de ellos continúe actuando en el proceso de la referencia. **Ratifico todo lo actuado dentro de este expediente por los apoderados aquí designados.**

Los apoderados aquí designados están ampliamente facultados para abonar todos los impuestos y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley, para recibir documentos, valores, notificarse, transigir, someter a árbitros, desistir, renunciar, sustituir el presente mandato y revocar dichas sustituciones.

Atentamente,



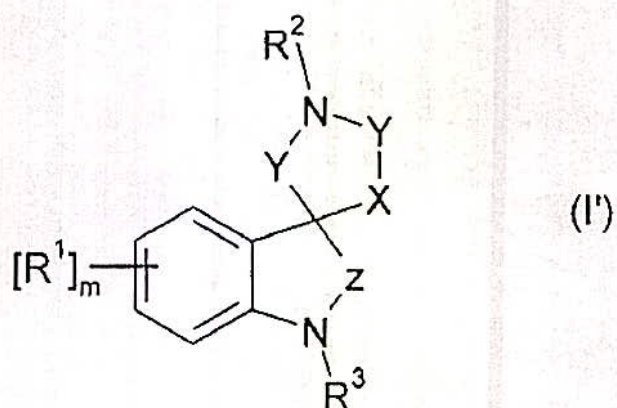
Juanita Acosta Gómez

C.C. 52.618.636 de Usaquén

T.P. 79.686 del Consejo Superior de la Judicatura

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Formula (I')

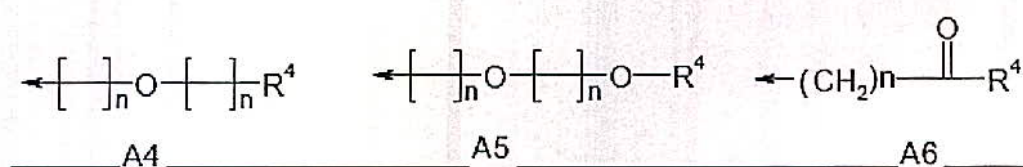
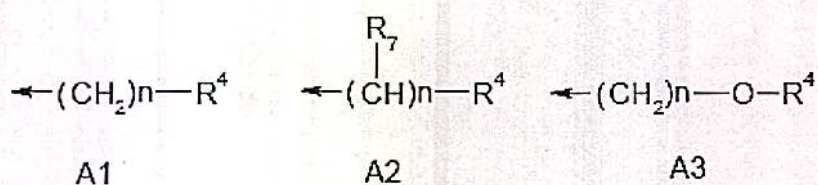


donde

R^1 es halógeno, metoxi o trifluoro-metoxi

m es 1

R^2 es $\leftarrow (CH_2)-R^4$



En donde,

R⁴ es seleccionado entre el grupo formado por alqueno, alquilo, seleccionado de fenilo, bencilo, bencilo[1,3]dioxol, y naftilo, heteroarilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietoxi, fenoximetilo y benciloximetilo;

cada R⁴ puede opcionalmente ser sustituido con uno o más grupos R⁶;

cada R⁶ es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alcoxi, fenilo, halo-sustituido fenilo, metoxi-sustituido fenilo, ciano, halógeno, hidroxilo, aminocarbonilo, acilamino, sulfonilo, y trihalo-alquilo-C₁-C₆

R³ es $\leftarrow (CH_2)^n-R^5$

donde n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3 o 4;

donde

R⁵ es carboxi;

X es CH₂ o NH;

cada Y es C(O) o una Y es C(O) y la otra es CH₂; y

Z es C(O)

dicho heteroarilo es un heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos fusionados;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es CH₂.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es NH.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es seleccionado desde fenilo, bencilo, bencilo [1,3] dioxol, y naftilo o desde heteroarilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 , n es 1 o 3.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo formado por:

Acido [5-cloro -1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'- trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2,4-dicloro bencil)-2,2',5'- trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(4-cianobencil)-2,2',5'- trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3,4-dicloro bencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(1-naftilmetil)-2,2',5' trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-acético

Acido [5-cloro -1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(4-metilbencil)-2,2' , 5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[3-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(1-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2 , 2',5'-trioxo-1'-(2-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-2 , 2' , 5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[(2E)-3-fenilprop-2-en-il]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[4(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

4-(1'-bencil-6-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

Acido [5-cloro -1'-(2-etoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [11- [2-(benciloxi)etil]-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-fenoxietil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenilprop-2-in-il)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (1'-but-2-yn-1-il-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido 4-[5-cloro -1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] butanoico

Acido 4-[5-cloro -1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

Acido 4- [5-cloro -2,2' , 5' -trioxo-1' - [4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

Ácido [1'-bencil-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H) il]acético

Acido [1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Ácido [1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] acético

Acido [1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [2,2', 5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)-1'-[3-(trifluorometil) bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] acético

Acido [1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido 4-[5-cloro -1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

Acido 4-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2', 5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

Acido [(3S)-1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]1(2H)-il]acético

Acido [(3R)-1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [6-cloro -1'- (2-fluorobencil)-2,2', 5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [6-cloro -1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [6-cloro -1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido 4-[5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] butanoico

Acido [5-cloro -1'-(3,5-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(4 -fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[4-(metilsulfonil)bencil] -2 , 2' , 5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [1'-[4-(aminocarbonil)bencil]-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-(3-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(5-cloro -2-tienil)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(5-cloro -1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-cloro -4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2,5-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [1'- [4-(acetilamino)bencil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'- [(6-cloro piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(1H-indol-3-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5 ' -trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'- [(4-cloro piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [1'-[(5-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'- [(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(4,6-dicloro piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-tienilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(isoquinolin-1-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3R)-[5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3S)-[5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3R)-[5-cloro -1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3S)-[5-cloro -1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-{[2-(4-cloro fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] 1(2H)-5 il]acético

Acido [5-cloro -1'-{[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] 1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3-furilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-cloro -5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-(2,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-(2,3-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-(3,5-difluorobencil)-2 , 2', 5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,2' , 5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(3-cloro -5-fluorobencil)-2,2',5'trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin] -1(2H)-il] acético

Acido [5-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[[2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético

Acido [5'-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético

Acido (1-bencil-5'-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético

Acido [5'-cloro -1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético

Acido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido[5-cloro -1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

Acido [5-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético.

7. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables un transportador, diluyente o excipiente de los mismos.

Anexo A – Compuestos Ensayados

Compuesto	R1	R2 (R4 en negrita)	R3	X	Y	Z
1	Cl	C-(2-metilo- tiazol)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
2	Cl	C-(clorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
3	Cl	C-(quinolina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
4	Cl	C-(4-cianofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
5	Cl	C-(3-clorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
6	Cl	C-(diclorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
10	Cl	C-(fenoxifenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
16	Cl	C-(benzodioxin)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
17	Cl	C-(piridina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
18	Cl	C-(trifluorometilo- furilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
23	Cl	C-(bencilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
24	Cl	C-(imidazopiridina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
25	Cl	C- C=C -(fenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
28	Cl	C- etoximetilo	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
29	Cl	C- benciloximetilo	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)

32 (33)	Cl	C-(metilimidazol)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
35 (36)	Cl	C-(trifluorometilofenilo)	C3- COOH	C	C(O) (2)	C(O)
54 (55)	Cl	C-(metoxifenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
75 (76)	Cl	C- (metoxi,dimetilopiridina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
76 (77)	Cl	C-(dicloropiridina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
77 (78)	Cl	C-(tienil)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
78 (79)	Cl	C-(dimetoxipiridina)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
103 (104)	Cl	C-(clorofenilotiazol)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
104 (105)	Cl	C-(fluorofenilo)	C-COOH	N	C(O) (2)	C(O)
105 (109)	Cl	C-(clorofluorofenilo)	C-COOH	NH	C(O) (2)	C(O)
106 (110)	Cl	C-(metilofeniloisoxazol)	C-COOH	N	C(O) (2)	C(O)

107 (111)	Cl	C-(fenilo)	C-COOH	N	C(O) (2)	C(O)
108 (112)	Cl	C-(fluorofenilo)	C-COOH	N	C(O) (2)	C(O)
109 (105)	Cl	C-(fluorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
110 (106)	Cl	C-(fluorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
111 (107)	Cl	C-(clorofluorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
112 (108)	Cl	C-(clorofluorofenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
113	Cl	C-(fenilo)	C-COOH	C	C(O); C	C(O)
114	Cl	C-(metilo, feniloisoxazol)	C-COOH	C	C(O); C	C(O)
115	Cl	C-(fluorofenilo)	C-COOH	C	C(O); C	C(O)
116	Cl	C-(fluoro, clorofenilo)	C-COOH	C	C(O); C	C(O)
Ejemplo 122	Cl	C-(fenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	F	C-(fenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	Cl	C- C=C	C3 -COOH	C	C(O) (2)	C(O)

	Cl	C-(metoximetilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	Cl	C-(fenilo)	C3 -COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	OCH3	C-(fenilo)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	F	C-(metoxietoxi)	C-COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	F	C- C=C	C3 -COOH	C	C(O) (2)	C(O)
	F	C-(fenilo)	C3 -COOH	C	C(O) (2)	C(O)