

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 16 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015862, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE MONOACILGLICEROL LIPASA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/071522 del 12 de agosto de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 914 el 31 de diciembre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 6349 de 18 de abril de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0015862 el 17 de julio de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 8 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros 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.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0015862 el 17 de julio de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a compuestos de fórmula (I) derivados de hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacinona sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que difieren del estado de la técnica más cercano, EP3279191, en el conector L que se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-CH_2-NR^5-CHR^4-$, $-(CR^6R^7)_p-C(O)-NR^8-$, $-(CR^6R^7)_p-NR^8-C(O)-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)-$ y $-SO_2CH_2-$.

Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que los compuestos reivindicados tienen una actividad mejorada como inhibidores MAGL, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, lo cual se demuestra mediante el ensayo de actividad inhibidora de MAGL (Pág. 50 a 53, 55 y 56) y los datos de IC₅₀ (μM) (Pág. 53 y 54, Tabla 1).

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 8 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015862 el 16 de diciembre de 2020, tituló la invención como: "NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE MONOACILGLICEROL LIPASA". Sin embargo, no se acepta porque no menciona el tipo de compuestos específicos a los cuales está dirigida la solicitud, menciona la actividad, y teniendo en cuenta el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRIDO[4,3-B][1,4]OXACIN-3-ONA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE MAGL".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar 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 titulada:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRIDO[4,3-B][1,4]OXACIN-3-ONA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE MAGL"

Clasificación IPC: C07D 498/04, A61K 31/5365, A61P 25/06, A61P 25/08, A61P 25/16, A61P 25/28, A61P 25/24, A61P 35/00.

Reivindicaciones: 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0015862 el 17 de julio de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección: GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Katrin GROEBKE ZBINDEN, Fionn O'HARA, Joerg BENZ, Uwe GRETHER, Hans RICHTER, Benoit HORNSPERGER, Carsten KROLL, Bernd KUHN, Lilli ANSELM y Dominik HEER.

Prioridad N° 13/08/2018, EP 18188679.7.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2019/071522 **Fecha:** 12 de agosto de 2019.

Vigente desde: 12 de agosto de 2019 **Hasta:** 12 de agosto de 2039.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las 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.

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de agosto de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.08.31
23:02:47 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

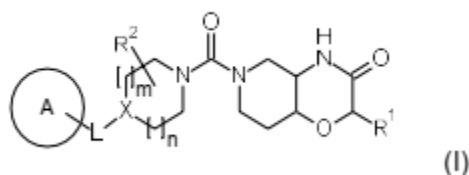
Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-R³;

L se selecciona entre -C≡C-, -CHR⁴-NR⁵-CH₂-, -CH₂-NR⁵-CHR⁴-, -(CR⁶R⁷)_p-C(O)-NR⁸-, -(CR⁶R⁷)_p-NR⁸-C(O)-, -(CH₂)_qNR⁹-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SCH₂-, -CH₂S-, -S(O)CH₂-, -CH₂S(O)- y -SO₂CH₂-;

cada uno de m, n y p es independientemente 0 o 1;

q es 0;

A se selecciona entre:

- (i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 sustituido con R¹³, R¹⁴ y R¹⁵; y
- (iii) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido con R²², R²³ y R²⁴;

R¹ y R² son ambos hidrógeno;

R³ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es haloalquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno; o

R⁶ y R⁷, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con R¹⁹, ciano y halógeno;

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y halógeno;

R¹² es hidrógeno o halógeno;

R¹³ es halógeno;

R¹⁴ y R¹⁵ son ambos hidrógeno;

R¹⁹ es hidroxilo o ciano;

R²² es hidrógeno o hidroxilo; y

R²³ y R²⁴ son ambos hidrógeno.

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-R³;

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

q es 0;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$;

R^2 , R^3 y R^5 todos son hidrógeno;

R^4 es halo-alquilo C_{1-6} ; y

R^9 es alquilo C_{1-6} .

3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

m y n ambos son 0; o

m y n ambos son 1;

q es 0;

L se selecciona de $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-SCH_2-$ y $-CH_2S-$

R^2 , R^3 y R^5 todos son hidrógeno;

R^4 es CF_3 ; y

R^9 es metilo.

4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es arilo C_6-C_{14} sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , ciclocalquilo C_{3-10} y halógeno;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y halógeno; y

R^{12} es hidrógeno o halógeno.

5. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde;

A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^{10} es metilo, difluorometilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, flúor o cloro;

R^{11} es hidrógeno, metilo, cloro o flúor; y

R^{12} es hidrógeno o flúor.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado de:

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (mezcla de isómeros de sulfóxidos);

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (mezcla de isómeros de sulfóxidos);

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (isómero de sulfóxido A);
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (isómero de sulfóxido B);
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Fluoro-6-(trifluorometil)bencil)sulfonyl)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-Fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido A);
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-Fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido B);
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (mezcla de isómeros de sulfóxidos);
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (isómero de sulfóxido A);
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (isómero de sulfóxido B);
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,6-Diclorofenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,6-Difluorofenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-6-fluorofenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-ciclopropilfenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Metoxifenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- b)[1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-Clorofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-Trifluorometoxi]fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-Fluoro-2-metilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2,6-Dimetilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(Trifluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Bromofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-3-fluorofenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(o-Toliletinil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-Cloro-2-fluorofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(Difluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 2-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-Oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]azetidín-3-il]etnil]-3-clorobenzonitrilo;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 1-[4-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-Oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]azetidín-3-il]etnil]fenil]ciclopropan-1-carbonitrilo;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-Ciclopropilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(1-Hidroxiciclopropil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-Metoxifenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(Difluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-Metoxi-2-metilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Cloro-6-metilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Cloro-5-fluorofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-Metilsulfonilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-Clorotiofen-2-il)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-Clorotiofen-3-il)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-Cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Clorofenil)etnil]-3-hidroxiazetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(Metoximetil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-((2-(Trifluorometil)fenil)etnil)piperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-((2-Metoxifenil)etnil)piperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-(o-Toliletinil)piperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-((2,6-Dimetilfenil)etnil)piperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-((2,4-Diclorofenil)etnil)-4-metilpiperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-((2-Cloro-4-fluorofenil)etnil)-4-metilpiperidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(1-Hidroxiciclopentil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(Ciclopenten-1-il)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-Fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-Trifluoro-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]metil]azetidín-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- (+)- o (-)-N-Bencil-N-(2-hidroxietil)-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida;
- (+)- o (-)-N-Bencil-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-Trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2,4-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-Trifluoro-1-feniletil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-2-Cloro-4-fluoro-N-(1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)azetidin-3-il)benzamida;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((Metil(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropan-1-carboxamida;
- N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida;
- N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida;
- N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida;
- N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]amino]metil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2,2,2-Trifluoro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-Clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-(4-Cloropiridin-3-il)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(3-Cloropiridin-2-il)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-Cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((3-Clorofenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-Clorofenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2,4-Diclorofenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-Clorofenil)etnil]-4-hidroxipiperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Clorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,4-Diclorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-Cloro-4-fluorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona; y
- (4aR,8aS)-6-[3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado entre:

- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]metil]azetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,6-diclorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-6-fluorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-ciclopropilfenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

Resolución N° 52665

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-trifluorometoxi]fenil]etinil]azetidin-1-carbonil]-
4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2,6-dimetilfenil)etinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-
hexahidropirido[4,3- b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etinil]azetidin-1-carbonil]-
4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-(3-(o-toliletinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-
b][1,4]oxazin-3(4H)- ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)etinil]azetidin-1-carbonil]-
4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etinil]azetidin-1-carbonil]-
4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-6-metilfenil)etinil]azetidin-1-carbonil]-
4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etinil]azetidin-
1-carbonil]- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-
ona; y
(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etinil)azetidin-1-
carbonil)hexahidro-2H- pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo terapéuticamente inerte.