

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-020595-00008-0000

Fecha: 2014-04-14 16:34:11
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28/29

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 13-020.595

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE 3-((AZETIDIN-3-IL)FENIL/NAFTIL/HETEROARIL)-5-FENIL-4,5-DIHDROISOXAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS"

Solicitante: ZOETIS LLC

Nuestra Ref.: P2013/000023

RESPUESTA AL OFICIO No. 246, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003

DE FECHA 21 DE ENERO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 26 de abril de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 4 y 8 a 11;
- en la Reivindicación 1 y en la nueva Reivindicación 5 se limitó el alcance de los radicales A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^b, R^c y R^a de acuerdo con las

- definiciones proporcionadas por el Capítulo Descriptivo (páginas 10-15); y se eliminaron los radicales R¹⁷ y R;
- la Reivindicación 2 reclama ahora compuestos de las formulas 2a y 2b, excluyendo a la fórmula 6a;
 - la Reivindicación 3 ahora solo define al sustituyente R⁵;
 - en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) se eliminaron los compuestos:
 - (3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
 - 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1-(ciclopropanocarbonil)azetidin-3-carbonitrilo;
 - 3-[4-(1-but-3-enoil-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 - 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina;
 - 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropano-1-tiona; y
 - (1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 - la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 7, y ahora es dependiente de la Reivindicación 5;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

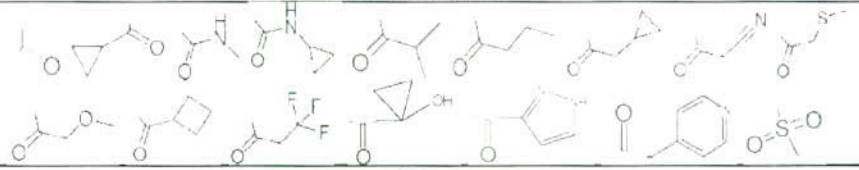
2. a- El Examinador solicita la corrección del título de acuerdo con las características estructurales del objeto de la solicitud debido a que al mencionar “derivados de isoxazolina” se agrupan muchos compuestos que no se incluyen en el objeto de la presente invención.

b- Atendiendo la observación del Examinador, el título de la invención fue modificado de la siguiente forma:

“DERIVADOS DE 3-((AZETIDIN-3-IL)FENIL/NAFTIL/HETEROARIL)-5-FENIL-4,5-DIHIDROISOXAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS”

3. a- El Examinador señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1, 2, y 4 no son concisas debido a que las definiciones de los sustituyentes es general e imprecisa, pues a pesar de utilizar definiciones de sustituyentes tales como "alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₀-C₃ cicloalquil C₃-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆, heterocicloalquilo C₀-C₆, entre otros" y de la presencia de sustituyentes no evidentes en la estructura de la fórmula I definidos también de manera poco específica (R, R^a, R^b, R^c, R⁵, R⁶, R⁷) que conforman grupos funcionales más complejos tales como "S(O)pR, OR, NR^aR^b, CONR^aR^b, CSR⁵, CONR^aR⁵, C(NR⁷)R⁵, entre otros"; al emplear todos los sustituyentes mencionados anteriormente, se obtiene una cantidad muy amplia de posibles compuestos y por lo tanto no es posible establecer el verdadero alcance de lo que se desea proteger. En consecuencia el Examinador solicita realizar una restricción mucho más razonable y específica, de los sustituyentes presentes en los compuestos de la invención, como sigue:

Sustituyente	Soportado en la descripción
R ^{1a} , R ^{2a} y R ^{3a}	H, F, Cl, CF ₃
(R ¹) _n	n es 0
R ²	H, F, OH, CN, N ₃
R ³	
R ⁶	CF ₃

- la Reivindicación 6 es redundante debido a que utiliza definiciones de sustituyentes que ya están incluidas en la Reivindicación 1, el Examinador sugiere replantear esta reivindicación y hacerla dependiente de las Reivindicaciones 1 a 5 o eliminarla, dado que la Reivindicación 7 reclama composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención;
 - la Reivindicación 8 al mencionar "al menos un agente veterinario adicional" incluye muchas sustancias de uso veterinario que no corresponden al alcance de la presente invención, por lo cual el Examinador sugiere eliminar dicha reivindicación y dejar en lugar a la Reivindicación 9 que cita de manera específica agentes de uso veterinario que corresponden al alcance de la invención;
- b- i) En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular, de acuerdo con las sugerencias del

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Examinador, en las actuales Reivindicaciones 1, 2 y 5, se limitó el alcance de los radicales A, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^b , R^c y R^a , eliminando los grupos $S(O)_pR$, NR^aR^4 , $-NR^aNR^bR^4$, $-NR^aOR^b$, ONR^aR^b , NHR^4 , $C(S)R^5$, $-C(O)C(O)NR^aR^5$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2NR^aR^5$, $-C(NR^7)R^5$, $S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^b$, $-SCN$, $-C(O)NR^aR^b$, S , $=NR^7$, de tal forma que ahora se puede determinar el objeto de la presente invención de manera puntual y específica.

En este punto vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y, reclaman una generalización razonable de los compuestos ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Por tal razón, llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que *“se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos”*¹ (mi negrilla, mi subrayado).

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de los diferentes sustituyentes del compuesto central de la presente invención que se encuentran dentro del alcance de la invención, como sugiere el Examinador, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Vale la pena recordarle a el examinador que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

ii) En relación con la Reivindicación 6, no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes. En este orden de ideas, la actual Reivindicación 5 es lo suficientemente clara y específica para determinar las composiciones que se desean proteger y permitirle a cualquier persona medianamente versada en la materia

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2012. Sección 3.3.4.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

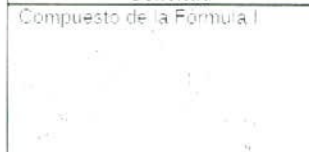
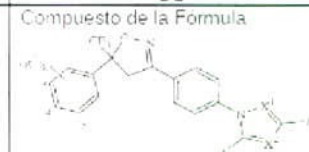
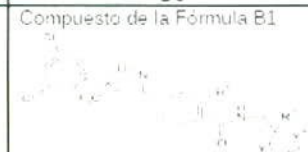
determinar con absoluta claridad y sin ambigüedades el alcance de protección de la presente invención.

iii) Por último, considero superada la objeción formulada por el Examinador acerca de la Reivindicación 8, toda vez que dicha reivindicación ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iv) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador sostiene que las patentes WO2007/075459 (D1), WO2008/019760 (D2), and WO2009/080250 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, debido a que dichos documentos divulgan compuestos derivados de isoxazol, que son útiles para el control de parásitos en animales.

El Examinador establece que D1 es al arte previo más cercano a la presente invención debido a que divulga derivados de 3,5-difenil isoxazol para uso veterinario, de la misma manera, el Examinador sostiene que D3 da a conocer un compuesto (compuesto B1) que tiene como sustituyente un grupo azetidin sustituido, adicionalmente, el Examinador presenta un cuadro comparativo de las características esenciales de la presente invención frente a las de D1 y D3:

Solicitud	D1	D3
Compuesto de la Fórmula I	Compuesto de la Fórmula	Compuesto de la Fórmula B1
		
A es fenil, (R ¹) _n , donde R ² es alquilo C ₁₋₄ , n es 0 ó 1	Fenil entre el anillo de oxazol y el heterociclo	Grupo fenil sustituido por R ² , donde R ² es metil
R ¹ , R ² y R ³ son H, halógeno, alcoxi C ₁₋₄ , haloalquilo C ₁₋₄ , CN	(R ²), donde R ² es Cl, Br, F, CF ₃ , CN, OCH ₃ , k es 1 ó 2	Cl en posiciones 3 y 5
R ³ es haloalquilo C ₁₋₄	CF ₃ en posición 5 del anillo de isoxazol	CF ₃ en posición 5 del anillo de isoxazol
donde R ² es H, R ³ es alquilo C ₁₋₄ , fenilalquilo C ₆₋₈ , COR ⁴ (R ⁴ es alquilo C ₁₋₄), CONR ⁵ R ⁶ (R ⁵ es H)	donde el heterociclo puede ser pirazol, imidazol, tiazol, J ¹ y J ² son H, CONHCH ₃ , CH ₂ CH ₃ , C ₂ H ₅	donde Y ¹ y Y ² son CH ₂ , Y ² es N - COOC(CH ₃) ₃

La diferencia que encuentra el Examinador entre los compuestos de la presente invención y D1 consiste en que los compuestos de la presente solicitud contienen como sustituyente en posición 3

del Isoxazol el grupo 4-(azetidin-4-il)fenil, mientras que los compuestos divulgados en D1 contienen como sustituyente en posición 3 del Isoxazol al grupo 4-(imidazolil/pirazolil/triazolil)fenil.

A pesar de esta diferencia, el Examinador argumenta que los compuestos de la presente invención no poseen un efecto ventajoso porque no evidencian una mejor actividad antiparasitaria que los compuestos de D1 debido a que tanto los compuestos de D1 como los de la presente invención poseen el mismo grupo farmacofórico.

De igual manera, el Examinador presenta un cuadro comparativo de las características esenciales de la presente invención frente a las de D2 y D3:

Solicitud	D2	D3
Compuesto de la Fórmula I	Compuesto de la Fórmula I	Compuesto de la Fórmula B1
A es fenil (R ²), donde R ² es alquilo C ₁₋₆ , n es 0 ó 1	A es C para obtener un fenil	Grupo fenil sustituido por R ² , donde R ² es metil
R ¹ , R ² y R ³ son H, halógeno, haloalquilo C ₁₋₆	(X), donde X es halógeno o haloalquilo, l es 1 ó 2	Cl en posiciones 3 y 5
R ³ es haloalquilo C ₁₋₆	R es haloalquilo	CF ₃ en posición 5 del anillo de isoxazol
donde R ² es H, R ³ es alquilo C ₁₋₆	G es Donde (Z) _n es metil, n es 1	donde Y ¹ y Y ² son CH ₂ , Y ² es N – COOC(CH ₃) ₃

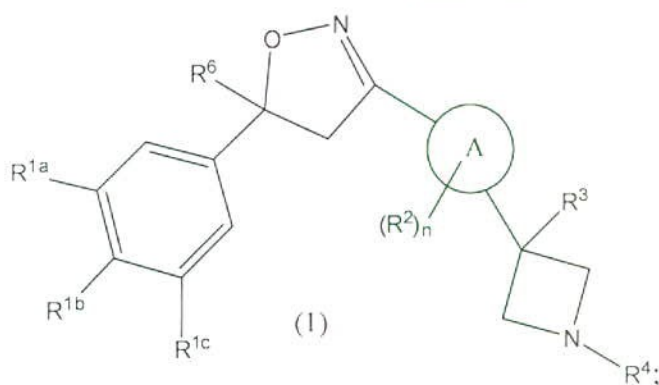
A partir del anterior cuadro el Examinador establece que D2 revela compuestos derivados de 3,5-difenil isoxazol para uso veterinario, que difieren de los compuestos de la presente invención en que los compuestos de la presente solicitud que contienen como sustituyente en posición 3 del Isoxazol el grupo 4-(azetidin-4-il)fenil, mientras que los compuestos divulgados en D2, contienen como sustituyente en posición 3 del Isoxazol al grupo 4-(imidazolil/pirazolil/triazolil)fenilo.

A pesar de esta diferencia, el Examinador argumenta que los compuestos de la presente invención no poseen un efecto ventajoso porque no evidencian una mejor actividad antiparasitaria que los compuestos de D2 debido a que tanto los compuestos de D2 como los de la presente invención poseen el mismo grupo farmacofórico.

A partir de las enseñanzas del arte previo, el Examinador establece que el problema técnico a resolver por la presente solicitud es: Como modificar el compuesto divulgado en D2 para obtener compuestos alternativos derivados de 3-[4-(azetidin-4-il)fenil]5-halofenil-5-trifluorometoxi isoxazol, con actividad antiparasitaria para uso veterinario?

Sin embargo, el Examinador sostiene que de acuerdo con lo anterior una persona medianamente versada en la materia a partir de los conceptos divulgados por D1, D2 y D3 lograría modificar los compuestos divulgados por D1 y D2 con el grupo azetidin de los compuestos de D3 para obtener los compuestos de la presente invención de una manera obvia, por lo cual la presente invención no posee nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama específicamente compuesto de Fórmula (1)



en la que:

A es fenilo;

cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, flúor, cloro y CF_3 ;

R^2 es ciano;

R^3 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano o N_3 ;

R^4 es $-C(O)R^5$ o $-C(O)NR^aR^5$;

R^5 es alquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 , en donde el heteroarilalquilo C_0-C_6 se selecciona entre pirazolilo, piridinilo, oxazolilo, piridazinilo, triazolilo, pirimidinilo -pirazolilo C_1 , -piridinilo C_1 , -oxazolilo C_1 , -piridazinilo C_1 , -triazolilo C_1 , y -pirimidinilo C_1 ; y en donde el heterocicloalquilo C_0-C_6 se selecciona entre azetidino, oxetano, tianilo;

R^6 es CF_3 ;

R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o fenilalquilo C_0-C_3 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano o halo;

cada R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^c$, o $-C(O)NR^aR^b$; y

donde el grupo R^5 heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, oxo, hidroxilo y alquilo C_1-C_6 ;

n es el número entero 0 o 1; y

p es el número entero 0, 1 o 2;

y sales veterinarias o farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ii) En cuanto al arte previo citado por el Examinador, me permito señalar que D1 enseña compuestos antiparasitarios de tipo isoxazolina, en donde el anillo de fenilo está sustituido por "Q", el cual puede ser un fenilo, un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros o un grupo de azufre no cíclico. Ahora, de los más de 1000 compuestos sugeridos por D1, 781 compuestos comprenden un grupo heteroaril y 238 comprenden un grupo que contiene azufre. Tan solo en 90 compuestos hay un sustituyente conforme a la definición de "Q" y que tienen heteroarilos de 5 o 6 miembros, de los cuales 61 (67.8%) son triazoles.

De estos 90 compuestos que se probaron, tan sólo 15 demostraron tener actividad (a partir de una mortalidad del 80% o superior en al menos 5 de 7 especies de insectos evaluadas), de los cuales 14 compuestos eran triazoles (Ejemplos 9, 14, 19, 26, 32, 36, 38, 39, 42, 63, 65, 69 y 76) mientras que el compuesto restante era un tetrazol (Ejemplo 72).

Lo anterior motivaría **necesariamente** a una persona medianamente versada en la materia a **incluir triazoles** en la molécula de interés para obtener compuestos activos a partir de los datos de actividad que se obtuvieron, lo cual es totalmente diferente al grupo **azetidín heterocíclico de 4 miembros** que reclama la presente solicitud.

De manera similar D2 divulga isoxazolinás antiparasitarias en donde el anillo de fenilo está sustituido por "G", en donde este grupo es un grupo heteroarilo de 5 miembros que puede contener de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrol, pirazol, triazol y tetrazol. En este caso, de los 184 compuestos que se produjeron, solo uno tenía un grupo pirrol, del cual no se reportó actividad alguna frente a las 8 especies de insectos o de ácaros reportadas.

De hecho, solamente aquellos compuestos divulgados en D2 que tienen 2, 3 o 4 nitrógenos en el anillo de heteroarilo reportaron una actividad biológica limitada, los cuales fueron eficaces en el 75% (6/8) de las especies estudiadas los compuestos de los ejemplos 16 y 38 que eran pirazoles y los compuestos de los ejemplos 80, 89, 91 y 94 que eran 1,2,4-triazoles.

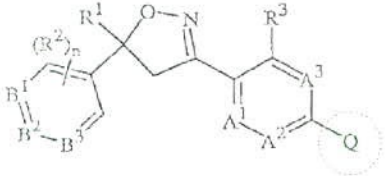
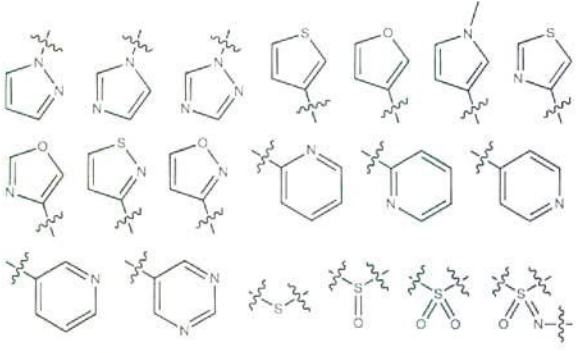
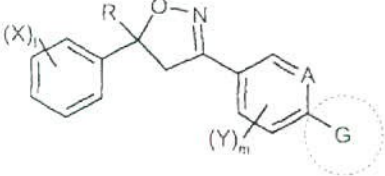
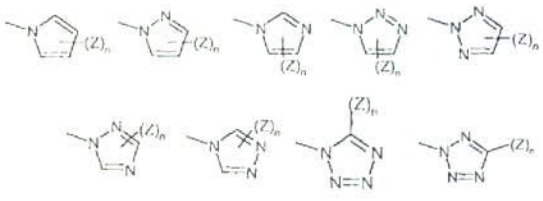
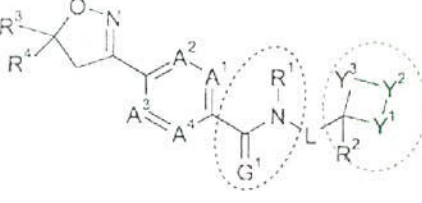
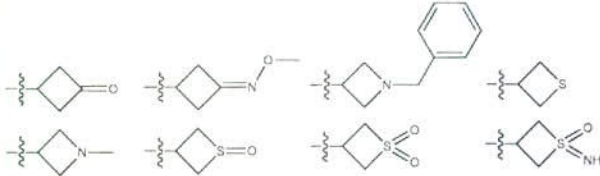
Por lo tanto, a partir de estos datos, sin duda alguna una persona medianamente versada en la materia hubiese estado motivada a incluir específicamente sustituciones de pirazol o 1,2,4-triazol en la molécula de interés, debido al hecho de que el sustituyente que solo incluía a un átomo de nitrógeno (pirrol) resultó ineficaz en las pruebas biológicas, lo que haría que en definitiva, una persona versada en la materia no considerara la posibilidad de incluir un grupo azetidín unido al anillo como es el caso de los compuestos aquí reclamados.

Sumado a lo anterior, D3 revela isoxazolininas, que tienen una porción heterocíclica sobre el fenilo que se une a este mediante un enlace de tipo amida o tioamida; D3 da a conocer 31 compuestos, de los cuales sólo el ejemplo B1 describe a una azetidina sustituida, no obstante este grupo azetidínico no está directamente unido al grupo fenilo (como en los compuestos de la presente invención) sino que se encuentra unido al fenilo mediante una amida y un metileno (-Fenil-C(O)NH-azetidínico).

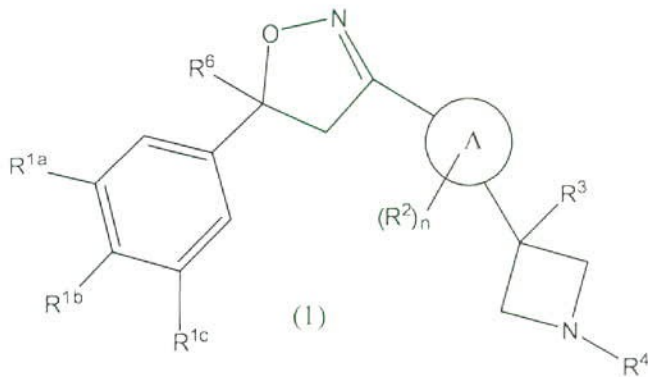
Sin embargo, en las pruebas de actividad biológica, el compuesto B1 de D3 resultó ser eficiente sólo frente a una especie (gusano de la raíz del maíz), mientras que el resto de los compuestos que tienen un grupo tiatánico unido al fenilo mediante una amida y los derivados oxidativos de los mismos resultaron tener actividad en todos los ensayos biológicos, lo cual motivaría inevitablemente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos con un grupo amida que se una al tiatánico al anillo de fenilo, en lugar de los compuestos que reclama la presente invención que poseen un grupo arilo-azetidínico, lo cual resulta estructuralmente diferente de lo sugerido por D3.

En resumen, me permito presentar el siguiente cuadro en el que se reúnen las diferencias que existen entre los compuestos divulgados en el arte previo y la presente invención:

Arte Previo	Formula General	Grupos
----------------	-----------------	--------

D1		Q es: 
D2		G es: 
D3		- El grupo en el círculo azul siempre es -C(O)-NH-; - L es un enlace sencillo - El grupo en el círculo rojo es: 

Por el contrario los compuestos de la presente invención corresponden a la Fórmula general:



donde se puede apreciar claramente que el grupo azetidínico está directamente unido a la fracción A, la cual corresponde a un fenilo.

En este orden de ideas, y teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente me permito indicar que, la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias

explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a la composición de la presente invención siguiendo los argumentos de la SIC, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

De acuerdo con lo anterior, no hay sugerencia alguna en el arte previo que motive de manera explícita a una persona medianamente versada en la materia a producir moléculas en donde el grupo azetidínico está directamente unido al fenilo, como sucede con los compuestos de la presente invención, de hecho, la divulgación más cercana del arte previo contiene un grupo amida unido directamente al fenilo, por lo cual, la estructura de los compuestos de la presente invención resulta inesperada frente a las divulgaciones del arte previo, por lo tanto posee nivel inventivo.

iii) Adicionalmente, y con el ánimo de brindar mayor información y evidencia que demuestren el nivel inventivo de los compuestos aquí reclamados, me permito llamar la atención sobre los resultados de los ensayos biológicos del Capítulo Descriptivo, en las páginas 232-236, en donde la actividad biológica de los compuestos de la presente invención se ensayó frente a pulgas, garrapatas, moscas y/o piojos marinos, así:

- En los ensayos de alimentación de mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*), los Ejemplos 8-10, 28, 32-34, 36, 38, 54, 160, 168-69, 171, 209 y 221 demostraron una LD₉₀ de $\leq 0,3$ $\mu\text{g/ml}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 3-5, 11, 13-16, 20-22, 26-27, 31, 37, 40, 42, 45, 56, 59, 84-85, 87, 95, 99, 117, 137, 141, 145, 148, 152-53, 158, 162, 200, 206-07, 220 y 224 demostraron una LD₉₀ de ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 1, 2, 6, 12, 46, 60, 65, 69, 77, 98, 108, 112, 133, 135, 138, 140, 142-44, 147, 154, 163, 170, 179, 187, 193, 197, 199, 201-02, 204, 216, 219, 222 y 225 demostraron una LD₉₀ de ≤ 3 $\mu\text{g/ml}$;
- En los ensayos tópicos de Mosca de los Establos (*Stomoxys calcitrans*) los Ejemplos 1 y 11 demostraron una LD₉₀ de $\leq 0,01$ $\mu\text{g/mosca}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 2, 9, 12 y 99 demostraron una LD₉₀ de $\leq 0,03$ $\mu\text{g/mosca}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 6, 16, 26, 28, 33, 36, 37 y 98 demostraron una LD₉₀ de $\leq 0,1$ $\mu\text{g/mosca}$. Además en este

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- ensayo, los Ejemplos 3, 14, 19, 27, 46, 84, 91 y 188 demostraron una LD^{90} de ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mosca}$;
- En el Ensayo de Alimentación de Membrana de Pulga (*Ctenocephalides felis*) Adulta el Ejemplo 10 demostró una LD^{90} de $\leq 0,03$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 27 y 36 demostraron una LD^{90} de $\leq 0,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 4-5, 11, 19, 23, 28, 32-33, 38, 84, 104, 117, 131, 137, 141, 160-161, 167-169, 175, 215-216 y 221 demostraron una LD^{90} de $\leq 0,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Además, en este ensayo, los Ejemplos 1-3, 6-8, 12-16, 20-22, 26, 31, 37, 40-41, 43, 45-56, 59-60, 68, 72-77, 82, 91, 95-101, 103, 106-107, 109-110, 113, 116, 119-121, 123-126, 128-130, 132-133, 135, 138, 140, 145-146, 148, 152-153, 158, 162-164, 170, 173-174, 176, 197-199, 201-202, 205-210, 212-213, 218-220 y 222-223 demostraron una LD^{90} de ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Además en este ensayo, los Ejemplos 17, 24-25, 29-30, 34-35, 39, 42, 44, 57-58, 61-65, 67, 69-70, 79-81, 87, 89, 94, 102, 105, 108, 111-112, 114-115, 118, 122, 127, 134, 136, 139, 142-144, 147, 154-157, 165-166, 171, 179, 186-196, 200, 203-204, 211, 214-215, 217 y 224-225 demostraron una LD^{90} de ≤ 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
 - Respecto al Ensayo de Alimentación de Sangre de Garrapata Blanda (*Ornithodoros turicata*) los Ejemplos 11, 19, 40, 169 y 175 demostraron una ED^{100} de $\leq 0,003$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Además, en este ensayo, los Ejemplos 2-8, 10-17, 20-21, 26-28, 32-34, 36-38, 41-48, 50-54, 56, 59-60, 65-66, 68, 70, 72-74, 76, 84, 95-99, 103, 131, 133, 135, 141-143, 145-146, 155, 158, 165, 168, 171, 173-174, 202, 206, 209-210, 212-213, 215-216, 218-219 y 221 demostraron una ED^{100} de $\leq 0,03$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. En este ensayo, los Ejemplos 1, 9, 22-25, 29-31, 35, 39, 49, 55, 57-58, 67, 69, 71, 75, 77, 82, 87, 104, 117, 136-140, 144, 148, 152-154, 160, 170, 187-188, 203-204, 207, 211, 214, 217, 220 y 223 demostraron una ED^{100} de $\leq 0,3$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Además, en este ensayo, los Ejemplos 18, 89 y 91 demostraron una ED^{100} de ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Además, en este ensayo, el Ejemplo 86 demostró una ED^{100} de ≤ 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$;
 - En el Bioensayo de Copépodos (*Lepeophtheirus salmonis*) los Ejemplos 19 y 177 tuvieron un valor de CE^{100} de 50 ppb.

A la luz de lo anterior, es evidente que los anteriores resultados corresponden a **efectos sorprendentes e inesperados**, los cuales no se encuentran sugeridos ni mucho menos motivados por el arte previo citado. De hecho, D1-D3 sugieren sintetizar compuestos con características estructurales totalmente diferentes y los cuales son efectivos para solucionar problemas muy diferentes a los que soluciona la presente invención.

En particular, vale la pena señalar que ninguno de los documentos citados por el Examinador enseña que los compuestos allí sugeridos serían presentar dichas propiedades biológicas, ya que los compuestos de D1 y D3 están dirigidas a las plagas agrícolas, y compuestos de D2 se dirigen a diferentes especies de plagas de animales y la agricultura, lo cual se encuentra bastante alejado del campo tecnológico de la presente solicitud, la cual soluciona un problema técnicos diferente de los que soluciona las solicitudes del arte previo. Nada en D1-D3 motiva a la persona medianamente versada en la materia a producir de manera obvia los compuestos de la presente invención. En el mejor de los casos, dicha persona, siguiendo las enseñanzas de D1/D3 y/o D2/D3 habría obtenido compuestos derivados de benzamida, como N-heteroaril-4-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il) benzamida o N-(S-heterociclilo)-4-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il), sin expectativa alguna de éxito en relación con las propiedades biológicas sobre diferentes plagas tal como se reivindica en la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos su estructura inesperada en relación con el grupo azetidinilo unido directamente al fenilo dentro del compuesto, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

5. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que esta solicitud de patente se encuentra concedida en la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US 8,415,310), en donde se ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la presente invención para las reivindicaciones originalmente presentadas junto a esta solicitud, las cuales tienen un alcance mucho más amplio que las reivindicaciones actualmente presentadas.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

6. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

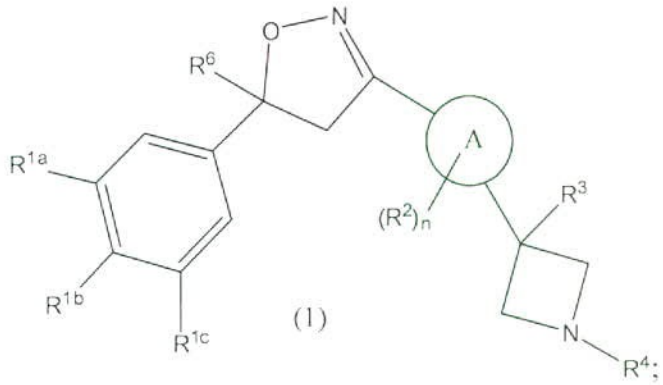
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (1)

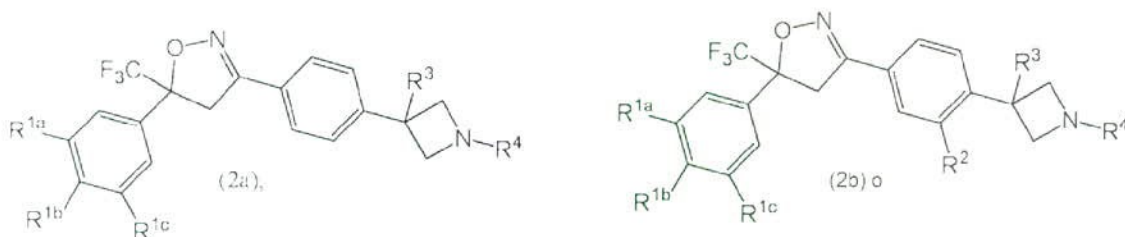


en la que:

- A es fenilo;
- cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, flúor, cloro y CF_3 ;
- R^2 es ciano;
- R^3 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano o N_3 ;
- R^4 es $-C(O)R^5$ o $-C(O)NR^aR^5$;
- R^5 es alquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 , en donde el heteroarilalquilo C_0-C_6 se selecciona entre pirazolilo, piridinilo, oxazolilo, piridazinilo, triazolilo, pirimidinilo -pirazolilo C_1 , -piridinilo C_1 , -oxazolilo C_1 , -piridazinilo C_1 , -triazolilo C_1 , y -pirimidinilo C_1 ; y en donde el heterocicloalquilo C_0-C_6 se selecciona entre azetidino, oxetanilo, tiatanilo;
- R^6 es CF_3 ;
- R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano o al menos un sustituyente halo;
- R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- R^c es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o fenilalquilo C_0-C_3 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano o halo;
- cada R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^c$, o $-C(O)NR^aR^b$; y
- donde el grupo R^5 heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, oxo, hidroxilo y alquilo C_1-C_6 ;
- n es el número entero 0 o 1; y
- p es el número entero 0, 1 o 2;

y sales veterinarias o farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la Fórmula (2a) o (2b)



y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en el que:

R^5 alquilo C_0 - C_6 -cicloalquilo C_3 - C_6 se selecciona entre ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopropil C_1 , ciclobutil C_1 , y ciclopentil C_1 ;

y sales veterinarias aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)etanona;

ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona;

3-fluoro-N-metil-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-carboxamida;

N-etil-3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-carboxamida;

ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)propan-1-ona;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)butan-1-ona;

2-ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)etanona;

3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metoxietanona;

ciclobutil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;

N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

ciclobutil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidin-1-carboxamida;

1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)etanona;

ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

2-Ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)etanona;

3-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;

1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metoxietanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)propan-1-ona;

1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)butan-1-ona;

- 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo];
- 1-[3-(4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;
- 1-[3-(4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;
- 3-{4-[3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-1-isobutirilazetidin-3-ol;
- 1-butiril-3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-3-ol;
- 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 2-[3-(4-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetanol];
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidin-1-il]-3-oxopropanamida;
- 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidin-1-il]-3-oxopropanamida;

10
20

1-[(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;

5-(3,5-diclorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(3-metilbutanoil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-1-propionilazetidin-3-ol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

4-{2-[3-(4-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil}piridina;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;

4-[(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-il)carbonil]piridina;

5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-(ciclopropilcarbonil)-3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-3-ol;

2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzonitrilo;

5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoro-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-3-carbonitrilo;

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

2-metil-1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)propan-1-ona;

Ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)metanona;

Ciclopropil(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)metanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)etanona;

1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)etanona;

1-isobutiril-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-3-ol;

3-{4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

2-[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidin-1-il]-2-oxoetanol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidin-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-[(3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;

5-(3,5-diclorofenil)-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-acetilazetidin-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-butirilazetidin-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(1-butirilazetidin-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

2-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-1-il]-2-oxoetanol;

1-{[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-1-il]carbonil}ciclopropanol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;

1-{[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-1-il]carbonil}ciclopropanol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

22
23

3-[4-(1-butirilazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-[3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;

3-[4-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-[3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-3-fluoroazetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidin-3-ol;

5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)carbonil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

N-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil]formamida;

4-[3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]piridazina;

73
24

1-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-1,2,4-triazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfonil)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-1-ilacetil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-{[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidin-1-il]carbonil}azetidin-3-ol;

1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol;

2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-N,N-dimetil-2-oxooctanosulfonamida;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-{[(trifluorometil)tio]acetil}azetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(2-metoxipropanoil)azetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-3-fluoroazetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-3-oxopropan-1-ol;

(2S)-4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-4-oxobutan-2-ol;

4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-4-oxobutan-2-ol;

3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3-clorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[5-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-1-(ciclopropilcarbonil)-azetidin-3-ol;

3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-[3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

(2S)-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol;

(2R)-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol;

(2S)-4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-4-oxobutan-2-ol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfenil)acetil]azetidin-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[3-azido-1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-[4-(3-azido-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

etanotioato de S-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetilo];

5-(3-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3-clorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol;

5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;

3-{4-[1-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

3-{4-[1-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

28
26

1-(ciclopropilcarbonil)-3-{4-[(5R)-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-3-ol;

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

{[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil]sulfonil}acetonitrilo;

1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-3-metanosulfonil-propan-1-ona;

1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-etanona;

Dimetilamida del ácido 2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-oxo-etanosulfónico;

2-Bencenosulfonil-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-etanona;

1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-propan-1-ona;

(1-Ciclopropanocarbonil-3-{4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

(3-Amino-3-{4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-ciclopropil-metanona;

3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-hidroxi-N-propilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-hidroxi-N,N-dimetilazetidin-1-carboxamida;

N-etil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidin-1-carboxamida;

3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-metilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-ciclopropilazetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

N-ciclopropil-3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-1-carboxamida;

3-fluoro-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N,N-dimetilazetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-1-carboxamida;

3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-oxetan-3-ilazetidin-1-carboxamida;

3-azido-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-1-carboxamida;

2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

2-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidin-3-il]benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-propionilazetidin-3-il)benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-glicolilazetidin-3-il)benzonitrilo;

27
28

2-(1-butiril-3-fluoroazetidin-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

2-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

2-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidin-3-il]benzonitrilo;

2-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidin-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-pentanoilazetidin-3-il)benzonitrilo;

5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]-azetidin-3-il} benzonitrilo;

(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;

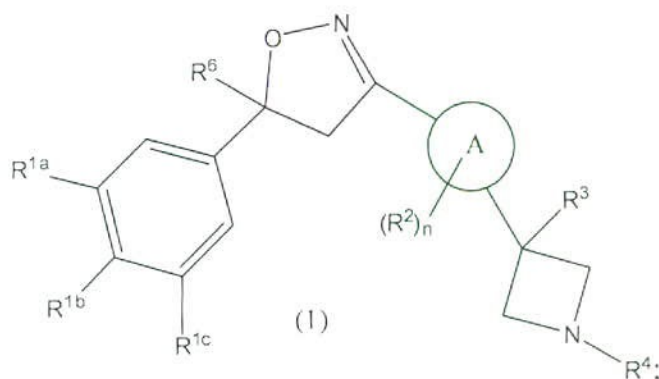
(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;

(1-(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona; y

1-(3-{4-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona,

estereoisómeros de los mismos, sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

5. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula (1)



en la que

A es fenilo;

cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, flúor, cloro y CF_3 ;

R^2 es ciano;

R^3 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano o N_3 ;

R^4 es $-C(O)R^5$ o $-C(O)NR^aR^5$;

R^5 es alquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 en donde el heteroarilalquilo C_0-C_6 se selecciona entre pirazolilo, piridinilo, oxazolilo, piridazinilo, triazolilo, pirimidinilo -pirazolilo C_1 , -piridinilo C_1 , -oxazolilo C_1 , -piridazinilo C_1 , -triazolilo C_1 , y -pirimidinilo C_1 ; y en donde el heterocicloalquilo C_0-C_6 se selecciona entre azetidino, oxetano, tiano;

R^6 es CF_3 ;

R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o fenilalquilo C_0-C_3 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano o halo;

cada R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^c$, o $-C(O)NR^aR^b$; y

donde el grupo R^5 heteroarilalquilo C_0-C_6 o heterocicloalquilo C_0-C_6 puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, oxo, hidroxilo, y alquilo C_1-C_6 ;

n es el número entero 0 o 1; y

p es el número entero 0, 1 o 2;

y sales veterinarias o farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. La composición farmacéutica o veterinaria de la Reivindicación 5 que comprende adicionalmente un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable.
