

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-196001- -00005-0000

Fecha: 2014-11-20 16:46:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30

Asunto: **Radicación No.:** **13-196001**
Trámite: **11**
Evento: **378**
Actuación: **519**
Oficio No.: **10393**
Referencia: **Respuesta Oficio de Fondo**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado de la solicitante **ILYANG PHARM CO LTD**, doy respuesta al **Oficio No. 10393**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Excepción a la Patentabilidad:

La reivindicación 17 objetada bajo este concepto ha sido eliminada, por lo tanto dicha objeción se considera salvada.

2. Reivindicaciones relativas al uso:

Las reivindicaciones 14 y 16, objetadas por referirse a un uso, también han sido eliminadas, por lo tanto dicha objeción se considera superada.

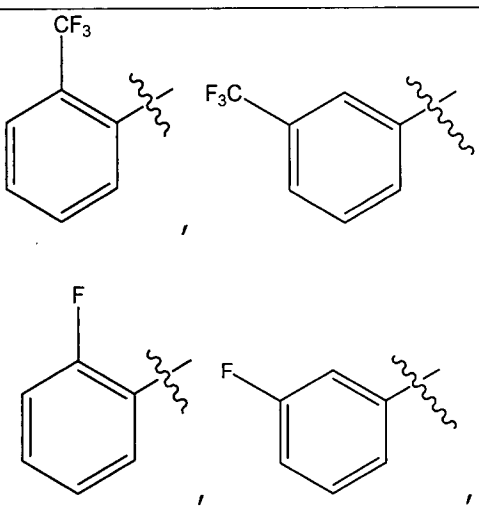
3. Reivindicaciones:

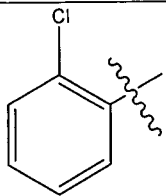
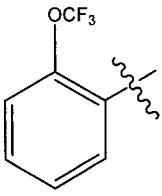
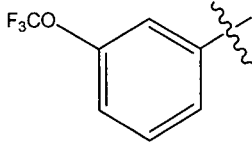
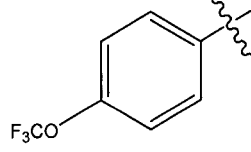
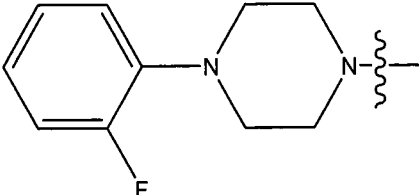
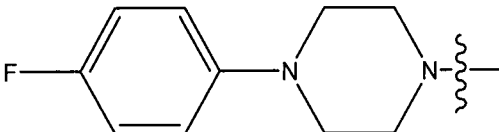
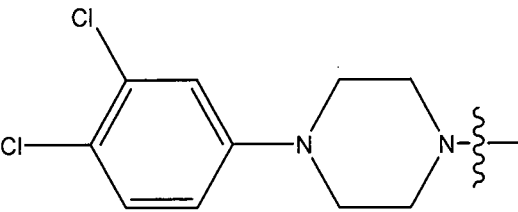
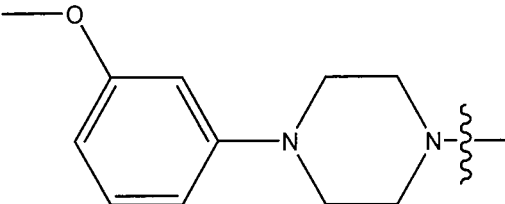
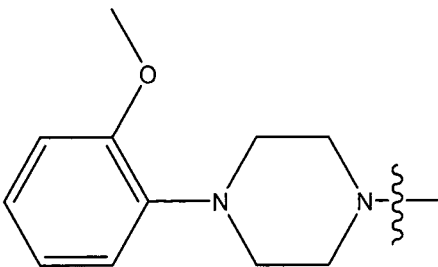
Los términos “opcionalmente”, “preferentemente” y “al menos” han sido removidos de las Reivindicaciones que ahora se presentan, por lo cual se considera que esta objeción también ha sido superada.

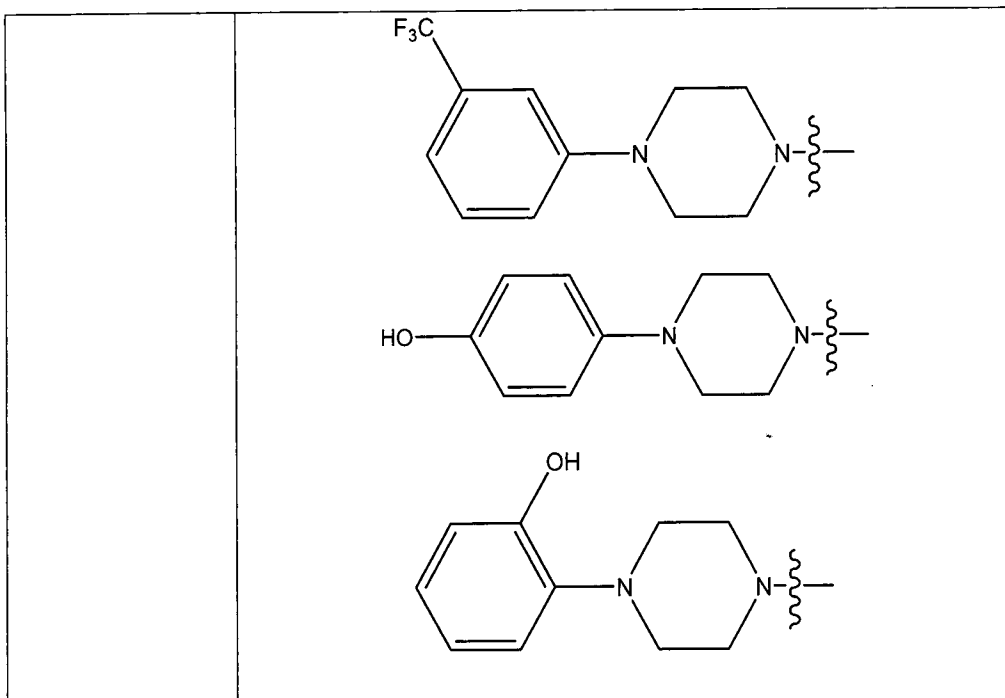
Las Reivindicaciones 13 a 15 objetadas por referirse a un uso y a una composición que, en opinión del examinador, debían ser eliminadas, han sido efectivamente eliminadas por lo que se considera que estas objeciones han sido superadas.

En cuanto a las reivindicaciones 1-5 y 8-12 consideradas generales por el examinador en cuanto a los sustituyentes y reactivos empleados, se desea manifestar que las reivindicaciones 1-3 han sido enmendadas de manera de especificar los sustituyentes teniendo en cuenta los Ejemplos de la Descripción, y las reivindicaciones 4 y 5 que han sido eliminadas. Ver la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Sustituyentes ensayados

Sustituyentes	Ejemplo Ensayado
R ₁ , R ₂ , R ₃	

	   
R ₄	CH ₃ - (Metilo), NH ₂ -(Amino)
R ₅ , R ₆ , R ₇	    



Además, las reivindicaciones 1 a 3 han sido modificadas para especificar reactivos que han sido ensayados y teniendo en cuenta los Ejemplos del capítulo descriptivo. Además las reivindicaciones 9-12 han sido eliminadas.

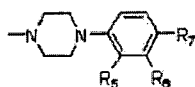
Reactivo	Ejemplo ensayado
Base/base general	Carbonato de sodio, hidróxido de sodio o metóxido de sodio
Solvente	etanol, dimetilformamida, metanol, diclorometano o acetona
Ácido	ácido hidrocórico

En virtud, entonces, de todas las modificaciones y eliminaciones hechas en el capítulo descriptivo, se entiende que todas las objeciones a las reivindicaciones han sido superadas.

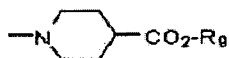
4. Unidad de Invención:

El Examinador ha indicado que existen dos grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

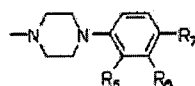
1. Cuando R8 significa:



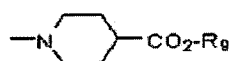
2. Cuando R8 significa:



En las nuevas reivindicaciones que ahora se presentan se ha elegido el Grupo 1, es decir los compuestos de la Fórmula 1 donde R8 es:



Por lo tanto se ha eliminado el Grupo 2, donde R8 significa:



Por lo anterior se considera que esta objeción ha sido salvada.

5. Nivel Inventivo:

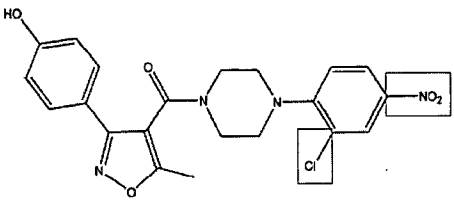
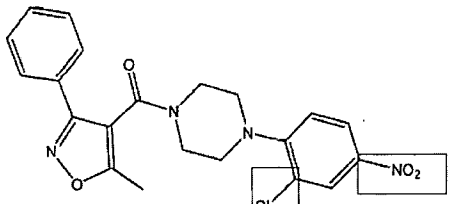
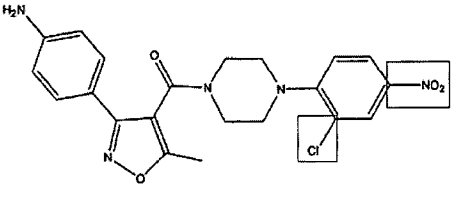
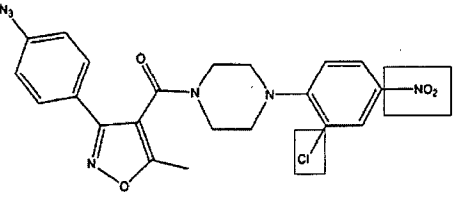
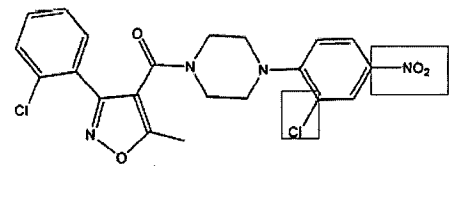
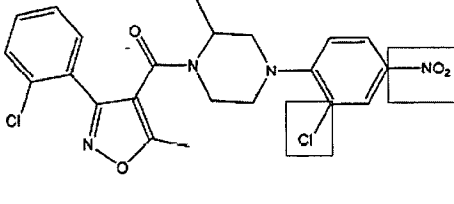
Las Reivindicaciones 1 a 16 han sido rechazadas por falta de Nivel Inventivo frente a los Documentos WO 2011/015037 (D1) y US 6809204 (D2).

El Examinador afirma que hubiese sido evidente para un experto en la materia llegar a la solución técnica arriba mencionada en la reivindicación 1 **en base a D1 en vista de D2.**

Particularmente, el Examinador manifiesta que la diferencia entre el compuesto revelado en el documento D1 es que el compuesto reivindicado incluye un grupo metilo como un sustituyente del anillo de isoxazol, mientras que el compuesto revelado en el documento D1 tiene un átomo de hidrógeno en la misma posición en el anillo de isoxaxazol. Sin embargo, la diferencia entre el compuesto definido en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D1 es que el compuesto reivindicado en la presente invención **no** tiene **un grupo nitro**, mientras que el compuesto revelado en el documento D1, sí posee un grupo nitro.

Los compuestos 1-10 revelados en D1 **únicamente** definen un compuesto que sí tiene un grupo nitro (ver Figura 1a a 10a de D1). Más aún, los compuestos 1 a 7 de D1 en donde el cloro y el grupo nitro son sustituidos en la posición correspondiente a R5 y R7 de la Fórmula 2 de la presente invención, respectivamente, tienen una actividad antiviral más elevada que otros (Compuestos 8 a 10 de D1). Especialmente, el compuesto 10 tiene 625 veces más bajo el EC50 y el valor SI que aquellos del compuesto 5 que difieren en la posición de sustitución del grupo nitro. D1 verdaderamente sugiere que los compuestos en donde el grupo nitro es sustituido en la posición correspondiente a R7 de la Fórmula 2 de la presente invención tienen una mayor actividad antiviral que otros. Es decir, D1 no sugiere compuestos donde el grupo nitro no esté sustituido. Por lo tanto, no hay motivaciones razonables para un experto en la materia para combinar el citado D1 a fin de lograr el invento de la reivindicación 1 de la presente invención.

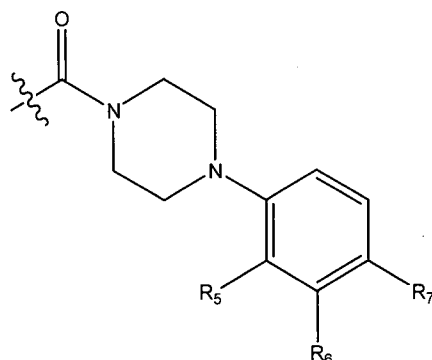
Tabla 1. Actividad antiviral de los compuestos 1-10 de D1

	EC ₅₀ por PRA (μM)	TC ₅₀ en células MDCK (μM)	TC ₅₀ en células Vero (μM)	Indice Selectivo (SI)	Estructura Química
1	0.05	>250	>250	>5000	
2	0.06	>250	>250	>4168	
3	0.056	>250	>250	>4464	
4	0.25	>250	>250	>1000	
5	0.04	>250	>250	>6250	
6	0.21	>250	>250	>1190	

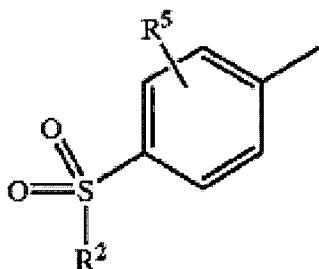
7	0.8	>250	>250	>313	
8	5.1	>250	>250	>49	
9	12	>250	>250	>21	
10	25	>250	>250	>10	

Además, el Examinador afirma que la inclusión del radical metilo como sustituyente dentro del anillo de isoxazol es revelado en el documento D2 que define compuestos derivados de fenil-isoxazol que incluye alquilo C1-C6 como sustituyentes del anillo de isoxazol, por lo tanto, la inclusión del radical metilo como sustituyente dentro del anillo de isoxazol es revelado en el documento D2 que define compuestos derivados de fenil-isoxazol, que incluye alquilo C1-C6 como sustituyentes del anillo de isoxazol.

Sin embargo, la diferencia entre el compuesto definido en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D2 es que la posición 4 de isoxazol del compuesto reivindicado en la presente invención tiene:



mientras que la posición-4 de isoxazol del compuesto revelado en el documento D2 tiene:



Es decir, los compuestos reivindicados tienen **una estructura muy diferente** que aquellas de los compuestos revelados en D2.

De este modo, no hubiese sido obvio para un experto en la materia llegar a la solución técnica arriba mencionada de la reivindicación 1 **en base a D1 en vista de D2.**

Efectos inesperados

Con respecto a D1

Los compuestos de la presente invención están asociados con efectos inesperados. Así, los compuestos de la presente invención presentan una excelente solubilidad en agua. Por lo tanto, cuando los compuestos de la

presente invención son administrados oralmente, los compuestos muestran una suficiente velocidad de disolución en el jugo gástrico, son absorbidos por el intestino delgado y están por encima de una cierta concentración en la sangre. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para una preparación oral así como también para una preparación inyectable.

A diferencia de esto, el Nucleozin (correspondiente al compuesto 2 de D1) tiene poca solubilidad en agua. Cuando el Nucleozin (correspondiente al compuesto 2 de D1) es administrado en forma oral, los compuestos muestran una velocidad de disolución insuficiente en el jugo gástrico, es poco absorbido por el intestino delgado y es poco detectado en la sangre debido a la baja solubilidad en agua.

Es decir, aunque el Nucleozin muestre una buena actividad viral antigripal in vitro, el compuesto no puede demostrar terapéuticamente una activa concentración en la sangre y por lo tanto la eficacia de la medicina no puede tampoco demostrarse. En síntesis, Nucleozin puede ser utilizado como una preparación inyectable que puede ser administrada directamente a través de los vasos sanguíneos, pero difícilmente puede ser utilizado como una preparación oral.

Que ciertos compuestos puedan ser formulados como preparaciones orales tienen efectos inesperados en varios aspectos, tales como la aceptación del paciente y una mayor seguridad y la facilidad de uso de la formulación de una composición farmacéutica comparado con aquellos de un cierto compuesto que pueda ser formulado solamente como preparaciones inyectables. Particularmente, las preparaciones orales pueden tener efectos notables comparados con las preparaciones inyectables, a saber:

Primero, las preparaciones orales pueden ser fácilmente administradas por los pacientes para tratarse en el hogar. Por el contrario, las preparaciones inyectables no pueden ser fácilmente administradas por los pacientes en el hogar debido a las dificultades de auto inyectarse. En el caso de enfermedades virales, los síntomas de los pacientes pueden agravarse, el número de pacientes puede aumentar rápidamente debido a la transmisibilidad. A menudo se requiere la administración de fármacos para tratar enfermedades virales. De este modo, si los compuestos de la presente invención pueden ser administrados oralmente, dichos compuestos pueden ser usados eficazmente para tratar enfermedades virales e inhibir la infección por el virus comparado con aquellos compuestos que pueden ser utilizados únicamente como preparaciones inyectables.

Segundo, las preparaciones orales pueden ser formuladas en diferentes formas de dosificación. Las preparaciones orales incluyen formulaciones líquidas, tabletas, cápsulas (blandas y duras), gránulos, polvos, píldoras, cápsulas, pastillas, jarabes y supositorios. Si es necesario, las preparaciones orales de los compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente designados para ser de acción corta, liberación rápida, larga duración, y de liberación prolongada mediante el uso de portadores aceptables farmacéuticamente, también conocidos como excipientes, que generalmente carecen de actividad farmacéutica, pero tienen varias propiedades útiles que pueden, por ejemplo, mejorar la estabilidad, esterilidad, biodisponibilidad y facilidad de la formulación de una composición farmacéutica. Por el contrario, las preparaciones inyectables tienen formas de dosificación mucho más limitadas que aquellas de las preparaciones orales. Además, los portadores disponibles para las preparaciones inyectables son mucho más limitados que aquellos de las preparaciones orales porque las preparaciones inyectables pueden ser administradas directamente a través de los vasos sanguíneos.

Tercero, las preparaciones inyectables tienen una seguridad inferior a aquella de las preparaciones orales. Debido a que las preparaciones inyectables pueden ser directamente administradas a través de los vasos sanguíneos, las preparaciones inyectables pueden ser asociadas con un alto riesgo de shock debido al aumento dramático de concentración de drogas en sangre y un alto riesgo de efectos laterales debido a la toxicidad de drogas. Por el contrario, las preparaciones orales pueden ser asociadas con un bajo riesgo de efectos laterales relacionados a la toxicidad en comparación con las preparaciones inyectables porque las preparaciones orales pueden ser administradas indirectamente a través del tracto gastrointestinal y el hígado en concentraciones de drogas en sangre que aumentan gradualmente. Además, en el caso de drogas insolubles pobremente solubles en agua, tales como el Nucleozin o compuesto 3061 de D2, se requiere de la disolución en solvente, tal como solvente orgánico o agregando surfactante, para preparar preparaciones inyectables.

Cuarto, los procesos de fabricación para las preparaciones inyectables son más complejos que los procesos de fabricación para las preparaciones orales. En el caso de las preparaciones inyectables, se requieren procesos asépticos especiales para preparar preparaciones en procesos completos porque las preparaciones inyectables pueden ser directamente administradas a través de los vasos sanguíneos. Además, en el caso de preparaciones inyectables, se requiere una gran cantidad de agentes estabilizantes para inhibir la degradación de un ingrediente activo en solución. Además, las preparaciones farmacéuticas deberían ser refrigeradas debido a las dificultades en el almacenamiento de largo plazo. Además, las preparaciones inyectables generalmente tienen fechas de vencimiento relativamente cortas. Por el contrario, las preparaciones orales tienen generalmente fechas de vencimiento relativamente largas y pueden ser almacenadas por un largo período.

Aunque las preparaciones orales tienen efectos notables comparados con las preparaciones inyectables, el oseltamivir (Tamiflu) únicamente se comercializa para preparaciones orales para el tratamiento de la infección por el virus de la influenza. De este modo, los compuestos de la presente invención capaces de ser usados como preparaciones orales tienen efectos extraordinarios comparados con los compuestos de D1 capaces de ser utilizados como preparaciones inyectables.

Ensayos comparativos

Los ensayos comparativos (los Ejemplos Experimentales siguientes 1 y 2) fueron realizados para demostrar que la invención de la reivindicación 1 de la presente invención presenta efectos inesperados.

<Ejemplo Experimental 1> Solubilidad en agua

Se agregaron 10 mg de los compuestos de la presente invención a pH 1.5, 37°C, 1.0 ml de agua y pH 4, 37°C, 1.0 ml de agua similar al jugo gástrico y pH 7.4, 37°C, 1.0 ml de agua y se agitó a 250rpm durante 24 horas. Además, el Nucleozin (el correspondiente compuesto 2 de D1) es agregado a Ph 1.5 37°C, 1.0 ml de agua, pH4, 37°C, 1.0 ml de agua y Ph 7.4, 37°C, 1.0 ml de agua y se agitó a 250 rpm por 24 horas. Y luego la Solubilidad en agua fue medida por la Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC). Las condiciones de HPLC y los resultados de la Solubilidad en agua son los siguientes:

Condiciones HPLC

Columna: Kinetex XB-C18, 2.6um, 4.6x50mm

Temperatura de Columna: 40 °C

Fase A Móvil: 0.1% Acido fórmico/agua

Fase B Móvil: 0.1% Acido fórmico/metanol

Indice de efluente: Fase Móvil A/Fase Móvil B=30/70

Velocidad de Flujo fase móvil: 1.8 mL/min

Detector: UV 254 nm

Muestra de volumen de inyección: 5.0 µl

Tabla 2. Resultados de Solubilidad en agua

Nombre de la Muestra	Solubilidad (µg/ml), n=1		
	pH 1.5	pH 4.0	pH 7.4
Nucleozin (correspondiente a compuesto 2 de D1)	N.D. (no detectado)	N.D.	N.D.
Ejemplo de Preparación 3	44	17	1.2
Ejemplo de Preparación 4	528	177	2.5
Ejemplo de Preparación 9	425	178	3.4
Ejemplo de Preparación 11	308	76	3.8
Ejemplo de Preparación 12	262	84	3.5
Ejemplo de Preparación 16	467	121	4.1
Ejemplo de Preparación 27	350	126	2.9
Ejemplo de Preparación 35	326	117	2.1
Ejemplo de Preparación 36	788	260	12.5
Ejemplo de Preparación 43	395	140	3.0
Ejemplo de Preparación 51	439	127	2.3
Ejemplo de Preparación 53	337	121	2.6
Ejemplo de Preparación 60	857	319	4.9

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

DESDE 1992

Ejemplo de Preparación 61	885	302	16.6
Ejemplo de Preparación 67	794	253	10.2
Ejemplo de Preparación 68	781	317	9.8
Ejemplo de Preparación 72	897	364	21.8
Ejemplo de Preparación 75	729	242	9.4
Ejemplo de Preparación 83	927	379	26.1
Ejemplo de Preparación 91	750	189	8.7
Ejemplo de Preparación 92	912	311	16.9
Ejemplo de Preparación 99	654	213	10.4
Ejemplo de Preparación 100	698	215	12.9
Ejemplo de Preparación 107	702	246	17
Ejemplo de Preparación 109	768	301	22
Ejemplo de Preparación 112	852	295	29
Ejemplo de Preparación 115	911	324	36
Ejemplo de Preparación 116	997	374	42
Ejemplo de Preparación 122	414	189	24
Ejemplo de Preparación 124	536	198	21

Según el patrón dado en la Tabla 2 arriba mencionada, la solubilidad en la solución acuosa ácida de compuestos de la presente invención fue por encima de cierto nivel. Por lo tanto, se puede observar que cuando el compuesto de la presente invención es formulado dentro de una forma de dosificación oral

(comprimido o cápsula), la forma de dosificación oral (comprimido o cápsula) muestra un índice de disolución suficiente en el jugo gástrico o fluido intestinal.

Por el contrario, el Nucleozin es insoluble en una solución acuosa similar al fluid gástrico o el fluido intestinal.

De este modo, se puede observar que es difícil desarrollar el Nucleozin como una preparación oral.

**<Ejemplo Experimental 2> Concentración en sangre
(Estudio Farmacocinético Comparativo en Beagles).**

Después de los compuestos de la presente invención, el Nucleozin (el correspondiente compuesto 2 correspondiente de D1) y Lactosa 200 fueron mezclados a un índice de peso de 1:3, las mezclas fueron tratadas con un poco de alcohol para preparar gránulos. Las cápsulas de gelatina rellenas con el gránulo fueron administradas oralmente durante 6 semanas a Beagles machos (alrededor de 10kg de peso corporal) que estuvieron sin comer durante 12 horas. Antes de la administración, y 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 12 y 24 horas después de la administración, se recolectó 1.5 ml de sangre de la vena Cefálica. La sangre fue transferida al tubo heparinizado. La sangre fue centrifugada a una velocidad de rotación de 3,000 rpm durante 15 minutos, el líquido supernadante fue analizado utilizando LC/MS/MS. Fueron medidos los parámetros principales, el Estudio farmacocinético, Tmax (tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre), Cmax (la máxima concentración en sangre), y AUC 24 (área bajo la curva del tiempo de concentración en sangre desde la 0 hora a 24 horas). Los resultados son los siguientes:

Tabla 3, resultados del Estudio farmacocinético en Beagles

Nombre de la Muestra	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)	AUC24(hr*ng/ml)
Nucleozin (correspondiente al compuesto 2 de D1)	N.D. (No detectado)	N.D.	N.D.
Ejemplo de Preparación 4	3466.5	2	9545
Ejemplo de Preparación 9	514.1	1	2543
Ejemplo de Preparación 11	171.5	2	947.5
Ejemplo de Preparación 12	102.3	1.5	584
Ejemplo de Preparación 16	537.9	0.75	907.4
Ejemplo de Preparación 35	269.3	1	1191
Ejemplo de Preparación 60	1757.6	1.5	11332

Según lo dado en la Tabla 3 arriba mencionada, cuando los compuestos de la presente invención fueron administrados oralmente, se observó una suficiente concentración en sangre. Por el contrario, cuando Nucleozin fue administrado oralmente, el compuesto no fue detectado en sangre.

Por lo tanto, se puede observar que cuando el compuesto de la presente invención es administrado oralmente, se manifiesta una suficiente actividad antiviral debido a la suficiente concentración en sangre del compuesto y

cuando Nucleozin es administrado oralmente, se manifiesta una actividad antiviral insuficiente debido a una insuficiente concentración en sangre del compuesto.

De este modo, los compuestos de la presente invención tienen efectos inesperados en comparación con los componentes de D1.

Con respecto a D2

D2 revela efectos inhibidores de la ciclooxigenasa de los compuestos y D2 no revela actividad antiviral contra el virus de la gripe de los compuestos. Es decir, los compuestos reivindicados tienen propiedades muy diferentes de aquellas de los compuestos revelados en D2.

De este modo, los compuestos de la presente invención tienen efectos inesperados en comparación con los compuestos de D2.

En resumen, la reivindicación 1 sí tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 dependen de la reivindicación 1. Por las mismas razones arriba mencionadas, cuando la reivindicación 1 de la cual ellas dependen, tiene nivel inventivo, las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 también tienen nivel inventivo.

La reivindicación 8 está dirigida a un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula 1, según lo reivindicado en la reivindicación 1. Por lo tanto, cuando el compuesto del cual ella depende, tiene nivel inventivo, la reivindicación 8 también tiene nivel inventivo.

Finalmente se ha corregido un error tipográfico en la reivindicación 6, la fórmula (amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-

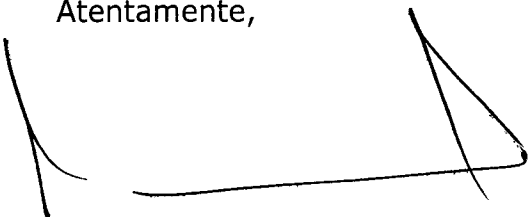
yl)metanona, se modificó agregándole el "5-" delante, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona.

En consecuencia, a raíz de las nuevas reivindicaciones que ahora se acompañan y de los argumentos arriba expuestos se solicita respetuosamente al Examinador la reconsideración de sus objeciones.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,



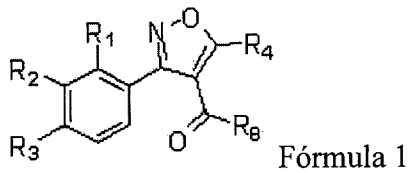
MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

apu

Adjunto: Lo anunciado

Reivindicaciones

1.Un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable:



donde en la Fórmula 1,

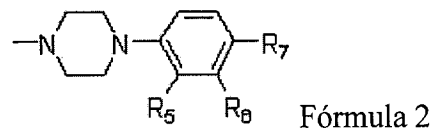
R₁ representa hidrógeno, trifluorometilo, flúor, cloro o trifluorometoxi,

R₂ representa hidrógeno, trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi,

R₃ representa hidrógeno o trifluorometoxi,

10 R₄ representa metilo o amina, y

R₈ es sustituido con un radical de la Fórmula 2 a continuación,



en la que, R₅ representa hidrógeno, flúor, metoxi o hidroxí,

15 R₆ representa hidrógeno, cloro, metoxi o trifluorometilo, y

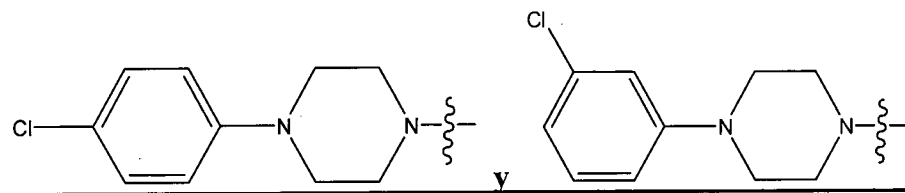
R₇ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxí,

en donde dos de los R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, y

en donde dos de los R₅, R₆ y R₇ representan hidrógeno, o

R₅ representa hidrógeno y R₆ y R₇ representa cada uno cloro, con la condición de

20 que un radical de la Fórmula 2 no incluye:



2. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que cuando el radical de la

5 Fórmula 2 es sustituido por R_8 ,

R_1 representa cloro, R_4 representa metilo o amina, R_2 , R_3 , R_5 , y R_7 cada uno representa hidrógeno y R_6 representa metoxi.

3. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto

10 farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R_8 ,

R_1 representa cloro, R_4 representa metilo, R_2 , R_3 , R_5 y R_7 cada uno representa hidrógeno y R_6 representa metoxi.

15 4. ELIMINADA

5. ELIMINADA

4. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto

20 farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en la que el compuesto comprende (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona,

(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona,
(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona,
(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-
5 yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-
yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-
yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-
yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-
10 yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-
15 yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-
yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-
20 yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-
yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-
yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-
25 4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-

- (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroksifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-

- metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-

- fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-

- 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometilfenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroksifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroksifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroksifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-

(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, o (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona.

5. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto
5 farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que el
compuesto comprende 4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-
(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-
trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-
metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-
10 5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-
metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-
hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-
5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-
metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
15 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-
3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-
yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-
(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-
(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-
20 3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-
metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-
4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-
(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
25 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-

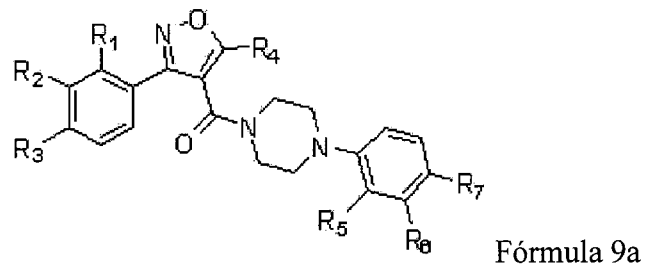
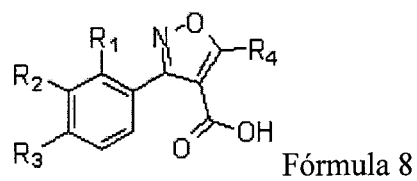
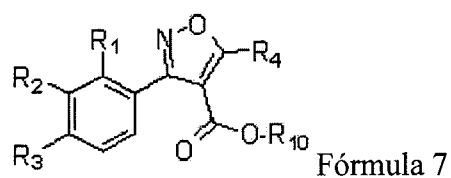
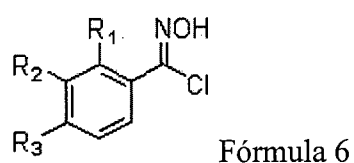
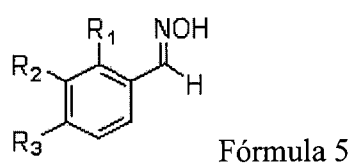
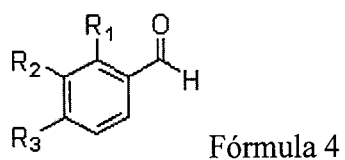
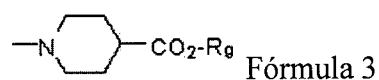
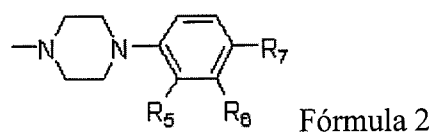
diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, o (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona.

6. Un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula 1, según la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4 citada a continuación con cloruro de hidroxilamonio en presencia de una base para producir un compuesto representado por la Fórmula 5 citada a continuación; clorar el compuesto representado por la Fórmula 5 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 6 citada a continuación; hacer ciclar el compuesto representado por la Fórmula 6 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 7 citada a continuación como compuesto de isoxazol;

Eliminar a R₁₀ como grupo alquilo de la Fórmula 7 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 8; y

hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula 8 con un compuesto representado por la Fórmula 2 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 9a:



en donde en las Fórmulas que anteceden, R₁ a R₈ son tal como se los define en la reivindicación 1, y

en donde el método se lleva a cabo en presencia de un solvente y/o un ácido o una base general, en la que el solvente, el ácido y la base no tienen efectos adversos sobre la reacción, dimetilformamida,

en donde el solvente general es etanol, dimetilformamida, metanol, diclorometano, o acetona,

en donde la base es carbonato de sodio, hidróxido de sodio o metóxido de sodio, y el ácido es ácido hidrocórico.

- 13. ELIMINADA
- 14. ELIMINADA
- 15. ELIMINADA
- 16. ELIMINADA
- 17. ELIMINADA