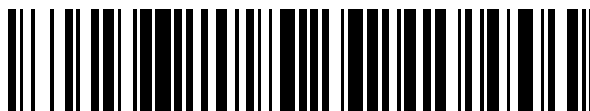


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 303**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/IB2011/053355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12017359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11757416 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2601190**

54 Título: **Derivados de isoxazolina como agentes antiparasitarios**

30 Prioridad:

27.05.2011 US 201161490811 P

17.05.2011 US 201161486831 P

11.03.2011 US 201161451888 P

22.02.2011 US 201161445221 P

05.08.2010 US 371014 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2018

73 Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)

10 Sylvan Way

Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:

CHUBB, NATHAN, A., L.;

CURTIS, MICHAEL, PAUL;

HOWSON, WILLIAM;

KYNE, GRAHAM, M.;

MENON, SANJAY RAJAGOPAL;

SHEEHAN, SUSAN, MARY, KULT;

SKALITZKY, DONALD, JAMES;

VAILLANCOURT, VALERIE, ANN y

WENDT, JOHN, A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 682 303 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazolina como agentes antiparasitarios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de isoxazolina que tienen actividad parasitocida. Los compuestos de interés son derivados de isoxazolina sustituidos con fenilazetidinas, naftilazetidinas, piridinilazetidinas o benzo[1,2,5]tiadiazolazetidinas. La invención también se refiere a composiciones y procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes

10 Existe una necesidad de agentes antiparasitarios mejorados para su uso con mamíferos y en particular existe una necesidad de insecticidas y acaricidas mejorados. Además existe una necesidad de productos orales y tópicos mejorados con administración conveniente que contengan uno o más de tales agentes antiparasitarios que puedan usarse para tratar eficazmente ectoparásitos, tales como insectos (por ejemplo, pulgas, piojos y moscas) y acáridos (por ejemplo, ácaros y garrapatas). Tales productos serían particularmente útiles para el tratamiento de animales de compañía, tales como gatos, perros, llamas y caballos, y ganado, tal como vacas, bisontes, cerdos, ovejas y cabras.

15 Los compuestos actualmente disponibles para tratamiento insecticida y acaricida de animales de compañía y ganado no siempre demuestran buena actividad, buena rapidez de acción o una larga duración de acción. La mayoría de los tratamientos contienen compuestos químicos peligrosos que pueden tener graves consecuencias, incluyendo letalidad de ingestión accidental. A las personas que aplican estos agentes generalmente se les recomienda limitar su exposición. Se han usado collares y etiquetas de mascotas para superar algunos problemas, pero estos son susceptibles de masticación, ingestión y efectos toxicológicos al mamífero. Por lo tanto, los tratamientos actuales consiguen diversos grados de éxito que dependen parcialmente de la toxicidad, procedimiento de administración y eficacia. Actualmente, algunos agentes se están haciendo ineficaces debido a resistencia parasitaria.

25 Se ha desvelado en la técnica que los derivados de isoxazolina tienen actividad insecticida y acaricida. Por ejemplo, los documentos WO2007/105814 (US2009/0156643), WO2008/122375 y WO2009/035004 enumeran ciertas amidas ligadas con alquileo. Además, el documento WO2007/075459 desvela fenil isoxazolininas sustituidas con heterociclos de 5 a 6 miembros, que son útiles en el control de plagas de invertebrados. WO2008/019760 describe ciertos análogos de isoxazolina sustituidos con un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de nitrógeno que son útiles como insecticidas y en el control de parásitos de animales. WO2009/080250 describe ciertos análogos de isoxazolina sustituidos con un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de 4 miembros con un enlazador de amida que es útil en el control de insectos, ácaros, moluscos y nemátodos. WO2010/02522 describe ciertos análogos de isoxazolina sustituidos con un anillo de tetano saturado de 4 miembros con un enlazador de amida que es útil en el control de insectos, ácaros, moluscos y nemátodos. WO2010-020521 describe ciertos análogos de isoxazolina sustituidos con un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de 4 miembros con un enlazador de amida que es útil en el control de insectos, ácaros, moluscos y nemátodos.

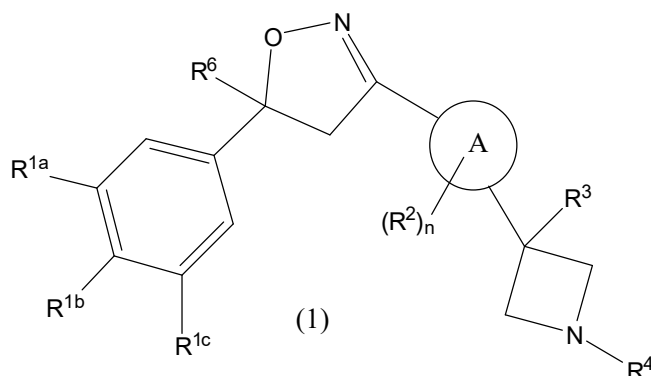
35 Sin embargo, ninguna de estas indicaciones ejemplifica una fenil azetidina sustituida con isoxazolina, ni indica la técnica anterior que tales compuestos serían útiles contra un espectro de especies parasitarias, independientemente de las etapas del ciclo vital morfológicas, en animales.

40 A pesar de la disponibilidad de agentes antiparasitarios de amplio espectro eficaces, sigue habiendo una necesidad de un producto más seguro, conveniente, eficaz y respetuoso con el medio ambiente que supere la amenaza siempre presente del desarrollo de resistencia.

45 La presente invención supera una o más de las diversas desventajas de las propiedades de los compuestos existentes o mejora éstas. En particular la presente invención desarrolla nuevas fenil azetidinas sustituidas con isoxazolina que demuestran tales propiedades.

Sumario

50 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, que actúan como parasiticidas, en particular, ectoparasiticidas; que pueden usarse por lo tanto para tratar infección e infestación por acáridos e insectos en animales. Además, la invención contempla el control y prevención de endoparásitos en animales. La presente invención también contempla el control y tratamiento de enfermedades portadas por garrapatas, por ejemplo, enfermedad de Lyme, anaplasmosis canina y bovina, erliquiosis canina, rickettsiosis canina, babesiosis bovina y canina, aborto bovino epizootico y teileriosis. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I)



en la que

A es fenilo, naftilo, piridinilo o benzo[1,2,5]tiadiazol;

5 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -SF₅ o -S(O)_pR; R² es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, nitro, hidroxilo, -C(O)NR^aR^b, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -S(O)_pR u -OR;

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)NH₂, nitro, -SC(O)R, -C(O)NR^aR^b, alquil C₀-C₃NR^aR⁴, -NR^aNR^bR⁴, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N₃, -NHR⁴, -OR o -S(O)_pR;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(O)NR^aR⁵, -C(O)C(O)NR^aR⁵, -S(O)_pR^c, -S(O)₂NR^aR⁵, -C(NR⁷)R⁵, -C(NR⁷)NR^aR⁵, fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆;

15 R⁶ es ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)NR^aR^b, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)_pR^c o alcoxi C₁-C₆;

R es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

20 R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆; en la que alquilo y alquilocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilalquilo C₀-C₃, heteroarilalquilo C₀-C₃ o heterocicloalquilo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, halo o -S(O)_pR;

25 R^c es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, fenilalquilo C₀-C₃, heteroarilalquilo C₀-C₃ o heterocicloalquilo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R^b, -SCN o -C(O)NR^aR^b;

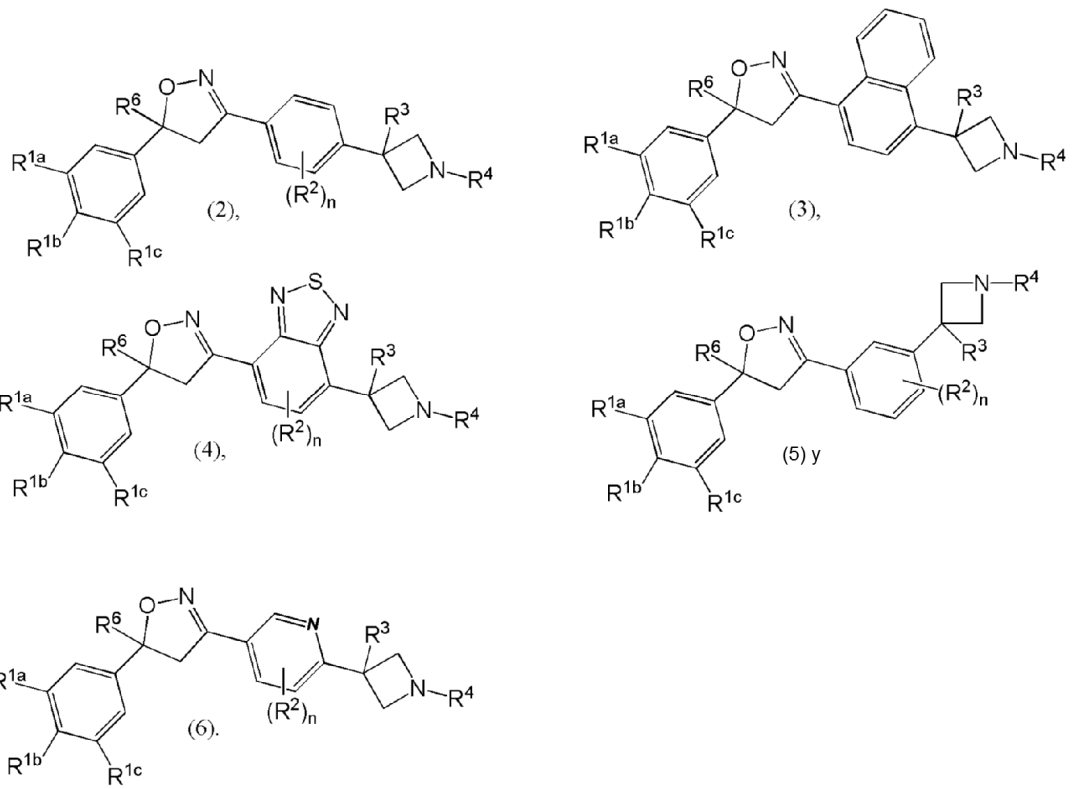
30 cada uno de R⁴ y R⁵ alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR^c, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R^c, -SCN o -C(O)NR^aR^b; y donde el resto R⁴ y R⁵ fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, oxo, =S, =NR⁷, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -SH, -S(O)_pR y haloalcoxi C₁-C₆;

35 n es el número entero 0, 1 o 2, y cuando n es 2, cada R² puede ser idéntico o diferente entre sí; y

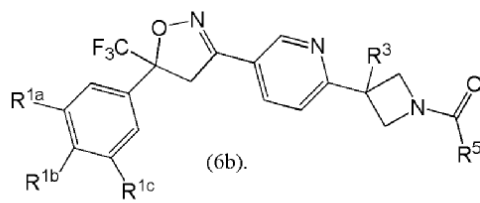
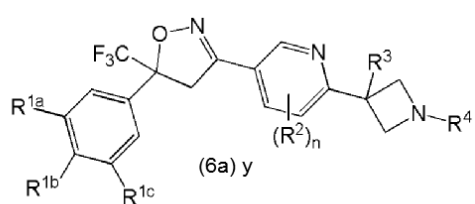
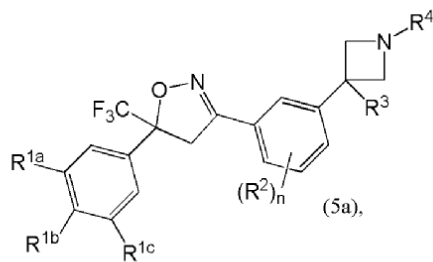
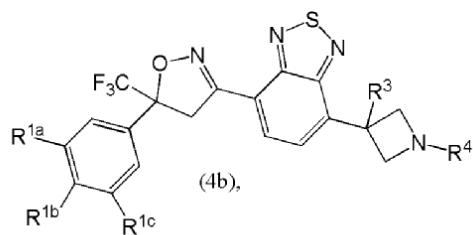
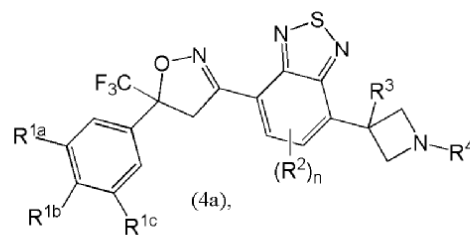
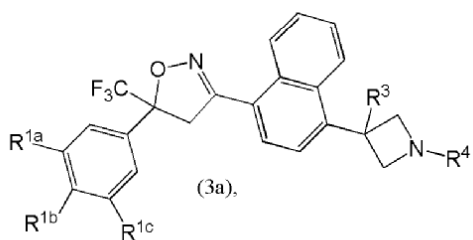
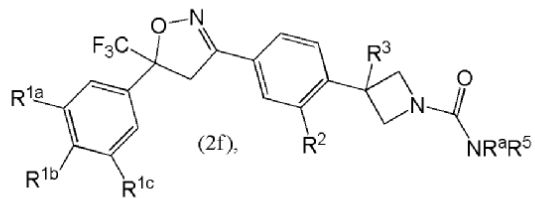
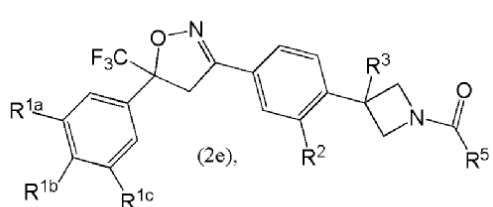
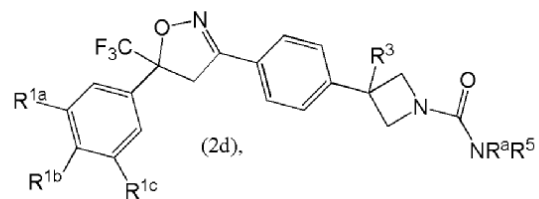
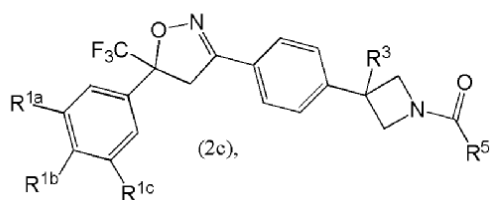
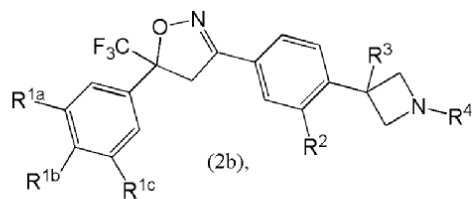
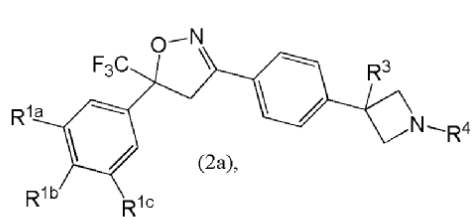
40 p es el número entero 0, 1 o 2; y en la que el heterociclo es un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O o S y en la que el heteroarilo es un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo aromático condensado de 8 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre N, O o S; estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, A es fenilo, naftilo, piridinilo o benzo[1,2,5]tiadiazol. En otras alternativas desveladas, A es pirimidinilo, pirazolilo, imidazolil, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-c]piridina y tieno[3,2-b]piridina. En otro aspecto de la invención A es fenilo o piridinilo. En otro aspecto de la invención A es fenilo. En otro aspecto de la invención A es piridinilo. En otro aspecto de la invención, A es naftilo. En otro aspecto más de la invención, A es benzo[1,2,5]tiadiazol.

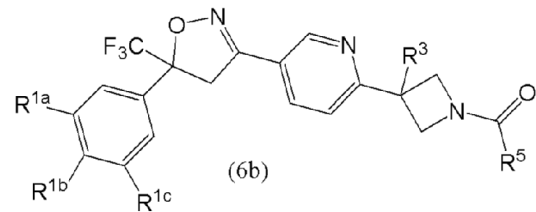
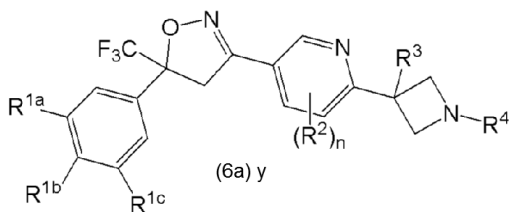
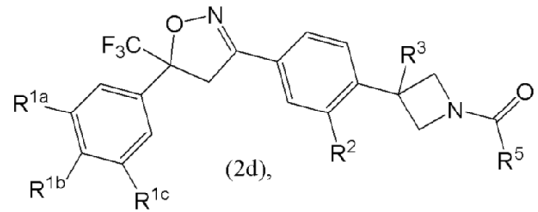
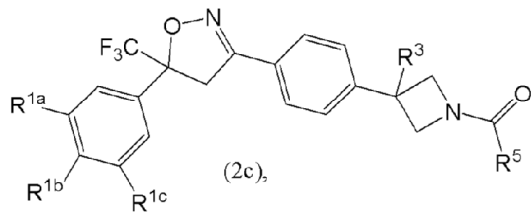
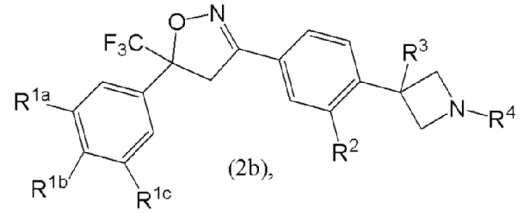
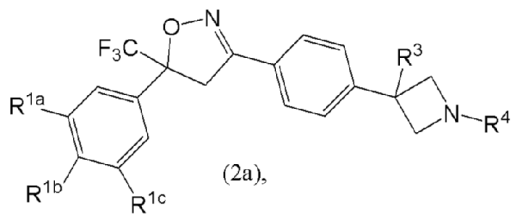
En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (2), (3), (4), (5) y (6):



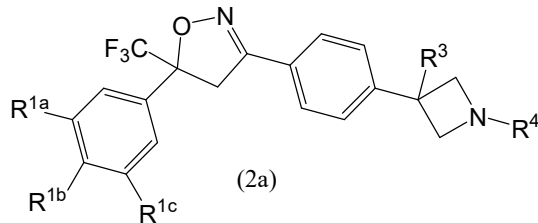
También se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), (2f), (3a), (4a), (4b), (5a), (6a) y (6b).



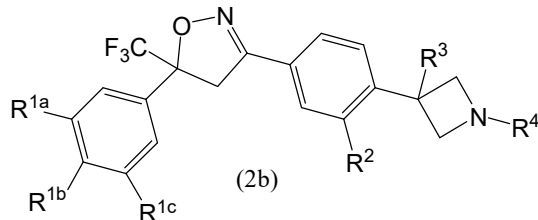
En otro aspecto de la invención se proporcionan compuestos de Fórmula (2a), (2b) y (6a).



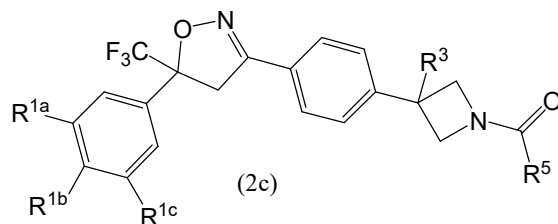
En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2a)



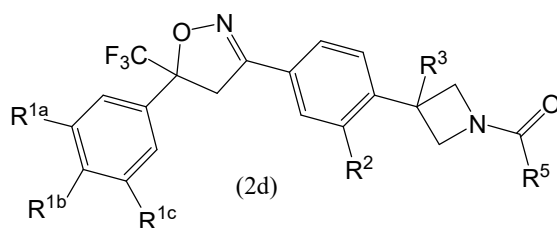
5 En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2b)



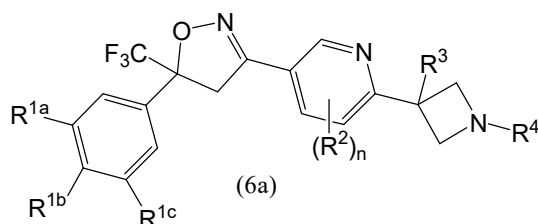
Alternativamente se desvelan compuestos de Fórmula (2c)



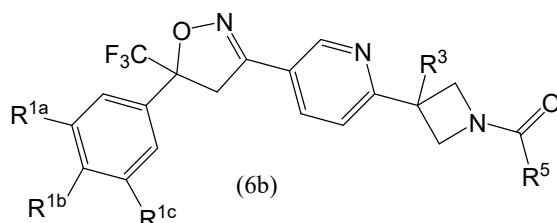
Alternativamente se desvelan compuestos de Fórmula (2d)



En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (6a)



Alternativamente se desvelan compuestos de Fórmula (6b)



5

En otro aspecto de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 , $-S(O)_pR$ y $-SF_5$. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_1-C_6 , y alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 . En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano y haloalquilo C_1-C_6 . En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano y haloalquilo C_1-C_6 . En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y haloalquilo C_1-C_6 . En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo y $-CF_3$. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro y $-CF_3$.

En otro aspecto más de la invención, el número entero de n de $(R^2)_n$ es 2, Cuando el número entero n es 2, entonces cada R^2 puede ser idéntico o diferente entre sí. En otro aspecto más de la invención, el número entero n de $(R^2)_n$ es 1. En otro aspecto más de la invención, el número entero n de $(R^2)_n$ es 0.

En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$, alqueno C_2-C_6 u $-OR$. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$ u $-OR$. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^aR^b$, o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre halo, ciano, $-C(O)NR^aR^b$, o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre ciano o $-C(O)NR^aR^b$ o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre ciano. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona entre $-C(O)NR^aR^b$.

En otro aspecto de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)NH_2$, $-SC(O)R$, $-C(O)NR^aR^b$, alquil $C_0-C_3NR^aR^4$, $-NR^aNR^bR^4$, $-NR^aOR^b$, $-ONR^aR^b$, N_3 , $-NHR^4$, $-OR$ o $-S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, alquil $C_0-C_3NR^aR^4$, $-NR^aNR^bR^4$, $-NR^aOR^b$, $-ONR^aR^b$, N_3 , $-NHR^4$ o $-S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, alquil $C_0-C_3NR^aR^4$, $-NR^aNR^bR^4$, $-NHR^4$, N_3 o $-S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_0-C_3 -cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHR^4$, N_3 o $-S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o N_3 . En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o N_3 . En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano o N_3 . En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano o N_3 . En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano o N_3 .

invención, R³ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, N₃, hidroxilo o ciano. En otro aspecto más de la invención, R³ es hidrógeno, flúor, N₃, hidroxilo o ciano. En otro aspecto más de la invención, R³ es hidrógeno. En otro aspecto más de la invención, R³ es flúor. En otro aspecto más de la invención, R³ es cloro. En otro aspecto más de la invención, R³ es hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R³ es ciano. En otro aspecto más de la invención, R³ es N₃.

- 5 En otro aspecto de la invención, R⁴ es alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(O)NR^aR⁵, -C(O)C(O)NR^aR⁵, -S(O)_pR^c, -S(O)₂NR^aR⁵, -C(NR⁷)R⁵, -C(NR⁷)NR^aR⁵, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆; donde cada uno de R⁴ y R⁵ alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcional e independientemente sustituido como se describe en el presente documento, y donde cada uno de los sustituyentes R^a, R^c, R⁴ y R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido como se describe en el presente documento.
- 10 En otro aspecto más de la invención, R⁴ es -C(O)R⁵, -C(O)NR^aR⁵, -S(O)_pR^c, -C(S)R⁵, -S(O)₂NR^aR⁵, -C(NR⁷)R⁵ o -C(NR⁷)NR^aR⁵, y donde cada uno de los sustituyentes R^a, R^c y R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido como se describe en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, R⁴ es -C(O)R⁵ o -C(O)NR^aR⁵, y donde cada uno de los sustituyentes R^a y R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido como se describe en el presente documento.

- 15 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆, donde dicho R⁵ alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR^c, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R^c, -SCN o -C(O)NR^aR^b, donde dicho resto R⁵ fenilalquilo C₀-C₆, heteroarilalquilo C₀-C₆ o heterocicloalquilo C₀-C₆ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -SH, -S(O)_pR y haloalcoxi C₁-C₆. Los sustituyentes R^a y R^c también están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente como se define en el presente documento.
- 20

- 25 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, o heteroarilalquilo C₀-C₆, donde dichos restos alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ o alquilheteroarilo C₀-C₆ están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

- 30 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, -(CH₂)₂-ciclopropilo, -(CH₂)₂-ciclobutilo, -(CH₂)₂-ciclopentilo, pirazolilo, -CH₂-pirazolilo, -(CH₂)₂-pirazolilo, piridinilo, -CH₂-piridinilo, -(CH₂)₂-piridinilo, donde el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilocicloalquilo (por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo y -(CH₂)₂-ciclobutilo) pueden estar opcional e independientemente sustituidos como se define en el presente documento.

- 35 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, -(CH₂)₂-ciclopropilo, -(CH₂)₂-ciclobutilo, -(CH₂)₂-ciclopentilo, pirazolilo, -CH₂-pirazolilo, -(CH₂)₂-pirazolilo, piridinilo, -CH₂-piridinilo, -(CH₂)₂-piridinilo, donde el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilocicloalquilo (por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo y -(CH₂)₂-ciclobutilo) puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, metoxi, -CF₃, etoxi, -S(O)_pR, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHciclopropilo, -NHciclobutilo, -NHCH₂ciclopropilo, -NHCH₂ciclobutilo, -NR^aC(O)R^b o -C(O)NH₂.
- 40

- 45 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, pirazolilo, -CH₂-pirazolilo, piridinilo, -CH₂-piridinilo, donde el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo e isopropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilocicloalquilo (por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo) puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, -CF₃, S(O)_pR, metoxi, etoxi, -SCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHciclopropilo, -NHciclobutilo, -NHC(O)H o -C(O)NH₂.

- 50 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, pirazolilo, -CH₂-pirazolilo, piridinilo, -CH₂-piridinilo, donde el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo e isopropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilocicloalquilo (por ejemplo, -CH₂ciclopropilo) puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, -CF₃, metoxi, -SCH₃, S(O)_pR, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHciclopropilo, -NHC(O)H o -C(O)NH₂.

- 55 En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es oxetano, tiatano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, -CH₂-oxetano, -CH₂-tiatano, -CH₂-azetidina o -CH₂-tetrahidrofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵ es oxetano, tiatano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, -CH₂-oxetano, -CH₂-tiatano o -CH₂-azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R⁴ es -C(O)R⁵, entonces R⁵

- es oxetano, tiatano, azetidina, $-\text{CH}_2\text{-oxetano}$, $-\text{CH}_2\text{-tiatano}$ o $-\text{CH}_2\text{-azetidina}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, entonces R^5 es oxetano, tiatano o azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, entonces R^5 es $-\text{CH}_2\text{-oxetano}$, $-\text{CH}_2\text{-tiatano}$ o $-\text{CH}_2\text{-azetidina}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, entonces R^5 es pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, piridina, piridazina, pirazina o pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, entonces R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_6$, donde cada uno de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^c$; pirazol, piridina, oxazol, piridazina, triazol, azetidina, tiatano, donde cada resto heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre flúor, hidroxilo, metilo y oxo; donde p , R^a , R^b y R^c son como se definen en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^5$, entonces R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-ciclopropilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-ciclobutilo}$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{-ciclopentilo}$; donde el alquilo (por ejemplo metilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclopentilo) o el alquilcicloalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{-ciclobutilo}$) están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo; y R^5 es como se define en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^5$, entonces R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$; donde el alquilo (por ejemplo metilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclopentilo), o el alquilcicloalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$ y $-\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$) están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo; y R^5 es como se define en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^5$, entonces R^a es hidrógeno o metilo y R^5 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo y heterocicloalquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$, donde cada uno del resto alquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2 y R^c es como se define en el presente documento, y dicho sustituyente R^c está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2, R^c es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2, R^c es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano o halo. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2 y R^c es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2 y R^c es metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 es $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, el número entero p es 2 y R^c es metilo o etilo.
- En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, metilo, etilo o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, metilo o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ y $-\text{CF}_2\text{Cl}$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CH}_2\text{F}$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-\text{CF}_3$.
- En otro aspecto más de la invención, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En otro aspecto más de la invención, R es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo.
- En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo, cada resto alquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, cada resto alquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo o etilo, cada alquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$ o $-\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$ o $-\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$ o $-\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

el presente documento.

En otro aspecto de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilalquilo C₀-C₃ o heteroarilalquilo C₀-C₃. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heteroarilalquilo C₀-C₃. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) seleccionados entre:

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-fluoroazetidín-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)etanona;
 3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metoxietanona;
 ciclobutil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidín-1-il)metanona;
 ciclobutil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidín-1-il)metanona;
 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiacetidín-1-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidín-1-carboxamida;

En otro aspecto más de la presente invención es una composición que comprende a) un compuesto de Fórmula (XX), estereoisómeros de la misma o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Las variables R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R⁴, R⁶ y n son como se define en el presente documento. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (XX), un estereoisómero de la misma o una sal veterinaria o

farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, es una composición veterinaria o farmacéutica que comprende a) un compuesto de Fórmula (1) o un compuesto de Fórmula (XX), estereoisómeros de las mismas o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable de las mismas y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX), un estereoisómero de las mismas o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable de las mismas y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede comprender al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferidos incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos.

En otro aspecto más de la presente invención es un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) para su uso en la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto más de la presente invención es un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) para su uso en el tratamiento de una infección parasitaria o infestación en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, un estereoisómero del mismo o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula (1) y Fórmula (XX), los estereoisómeros de los mismos, las sales veterinaria o farmacéuticamente aceptables de los mismos o las composiciones de los mismos, pueden administrarse de forma oral, tópica, intramuscular, subcutánea y por inyección intraperitoneal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Más preferentemente, el mamífero es un animal de compañía o ganado. Preferentemente, el animal de compañía es un perro, gato o caballo. Preferentemente, el ganado es bovino, porcino u ovino. Preferentemente, el animal es un ave. Más preferentemente, el ave es ave de corral. Preferentemente, el animal es un pez.

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

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

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

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

3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il]-3-oxopropanonitrilo;

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

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

3-{4-[3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidín-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-isobutirilazetidín-3-ol;

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

5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il]-2-oxoetanol;

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

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il]-3-oxopropanamida;

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

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

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

3-(4-[3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidín-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-propionilazetidín-3-ol;

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

5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)azetidín-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-fluoroazetidín-1-il]-2-oxoetil]piridina;

- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetid-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetid-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-isobutirilazetid-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-fluoroazetid-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
- 4-[(3-fluoro-3-[4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetid-1-il)carbonil]piridina;
- 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetid-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]azetid-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]azetid-3-ol;
- (3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;
- 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-fluoroazetid-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)azetid-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1-(ciclopropanocarbonil)azetid-3-carbonitrilo;
- 1-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-3-carbonitrilo;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 2-metil-1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)propan-1-ona;
- ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;
- ciclopropil(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)etanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)etanona;
- 1-isobutiril-3-[4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetid-3-ol;
- 3-[4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetid-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetid-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetid-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-fluoroazetid-1-il]-2-oxoetanol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetid-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 1-[(3-[4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetid-1-il)carbonil]ciclopropanol;
- 5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-[1-(ciclopropilacetil)azetid-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-acetilazetid-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-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butirilazetid-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butirilazetid-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)azetid-1-il]-2-oxoetanol;
- 1-[[3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)azetid-1-il]carbonil]ciclopropanol;
- 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-[1-(metiltio)acetil]azetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetid-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)azetid-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
- 1-[[3-(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)azetid-1-il]carbonil]ciclopropanol;
- 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(1-butirilazetid-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;

5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-isobutirilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 1-[(3-[4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetid-1-il)carbonil]ciclopropanol;
 3-[4-(1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-[4-{1-[(metiltio)acetil]azetid-3-il}fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-[4-[1-(metoxiacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-[4-[1-(ciclopropilacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-{1-[(metiltio)acetil]azetid-3-il}fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-{1-(metoxiacetil)azetid-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]azetid-1-
 10 il)carbonil]ciclopropanol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-propionilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-isobutirilazetid-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-{1-[(3,3-difluoroazetid-1-il)carbonil]-3-fluoroazetid-3-il}fenil]-5-(trifluorometil)-
 15 4,5-dihidroisoxazol;
 3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetid-
 3-ol;
 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetid-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]azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-
 20 4,5-dihidroisoxazol;
 N-[2-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-2-
 oxoetil]formamida;
 4-[(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-
 il)carbonil]piridazina;
 1-[2-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-2-
 25 oxoetil]-1H-1,2,4-triazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-[(metilsulfonil)acetil]azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-1-ilacetil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 30 dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoroazetid-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]-3-fluoroazetid-1-
 35 il)carbonil]azetid-3-ol;
 1-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-1-
 oxopropan-2-ol;
 3-[4-(1-but-3-enil-3-fluoroazetid-3-il)fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 2-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-N,N-dimetil-
 40 2-oxoetanosulfonamida;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-[(trifluorometil)tio]acetil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(2-metoxipropanoil)azetid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 45 dihidroisoxazol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-{1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-3-fluoroazetid-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-fluoroazetid-1-il)-2-metil-3-
 oxopropan-1-ol;
 50 (2S)-4-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-4-
 oxobutan-2-ol;
 4-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-4-oxobutan-
 2-ol;
 3-[4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetid-3-il]fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-
 55 dihidroisoxazol;
 3-[4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetid-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-
 dihidroisoxazol;
 5-(3-clorofenil)-3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetid-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)-azetid-3-ol;
 60 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetid-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-fluoroazetid-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-fluoroazetid-1-il)-1-
 65 oxopropan-2-ol;
 (2S)-4-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetid-1-il)-4-

- oxobutan-2-ol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-(3-fluoro-1-[(metilsulfinil)acetil]azetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-(4-[3-azido-1-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-il]fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-[4-(3-azido-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5 etanotioato de S-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil];
 5-(3-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3-clorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 10 5-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol;
 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 15 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
 20 1-(ciclopropilcarbonil)-3-{4-[(5R)-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-3-ol;
 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil]sulfonyl}acetonitrilo;
 25 1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-3-metanosulfonyl-propan-1-ona;
 1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonyl)-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-azetidín-1-il)-2-oxo-etanosulfónico;
 30 2-bencenosulfonyl-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-etanona;
 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-2-metanosulfonyl-propan-1-ona;
 35 (1-ciclopropanocarbonil-3-{4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-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}-azetidín-1-il)-ciclopropil-metanona;
 3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 40 N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-hidroxil-N-propilazetidín-1-carboxamida;
 45 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-hidroxil-N,N-dimetilazetidín-1-carboxamida;
 N-etil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-N-metilazetidín-1-carboxamida;
 50 3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidín-1-carboxamida;
 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-N-metilazetidín-1-carboxamida;
 3-(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-N-ciclopropilazetidín-1-carboxamida;
 55 N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 60 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoro-N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-1-carboxamida;
 3-fluoro-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoro-N,N-dimetilazetidín-1-carboxamida;
 65 3-(4-[5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoro-N-(3,3,3-

trifluoropropil)azetidín-1-carboxamida;
 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-oxetan-3-ilazetidín-1-carboxamida;
 3-azido-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida;
 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;
 2-(1-acetil-3-fluoroazetidín-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)azetidín-3-il]benzonitrilo;
 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)benzonitrilo;
 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)benzonitrilo;
 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-glicolilazetidín-3-il)benzonitrilo;
 2-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;
 2-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo;
 2-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidín-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)azetidín-3-il]benzonitrilo;
 2-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-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-pentanilazetidín-3-il)benzonitrilo;
 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]-azetidín-3-il)benzonitrilo;
 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina;
 (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropano-1-tiona;
 (1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 (1-(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-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-azetidín-1-il)-2-metanosulfonil-etanona,

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

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤1 µg/ml o 1 µg/mosca y se seleccionan entre los Ejemplos 1-60, 65-70, 72-77, 82, 84-85, 87, 89, 91, 95-101, 103-104, 106-107, 109-110, 113, 116-117, 119-121, 123-126, 128-133, 135-143, 145-146, 148, 152-155, 158, 160-165, 167-171, 173-176, 187-188, 197-199 y 200-224, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤0,3 µg/ml o ≤0,3 µg/mosca y se seleccionan entre los Ejemplos 1-17, 19-30, 32-54, 56-60, 65-70, 72-74, 76-77, 82, 84, 87, 95-99, 103-104, 117, 131, 133, 135-143, 145-146, 148, 152-155, 158, 160-161, 165, 167-171, 173-175, 187-188, 202-204, 206, 209-221 y 223, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤0,1 µg/ml o ≤0,1 µg/mosca y se seleccionan entre los Ejemplos 1-17, 19-21, 24, 26-30, 32-34, 36-48, 50-54, 56-60, 65-70, 72-74, 76-77, 84, 87, 95-99, 103-104, 117, 131, 133, 135-137, 139-143, 145-146, 148, 152-155, 158, 160, 165, 168-171, 173-175, 188, 202, 206, 209-213, 215-221 y 223, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en

al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤0,03 µg/ml y se seleccionan entre los Ejemplos 1-17, 19-21, 26-28, 32-34, 36-38, 40-48, 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, 168-169, 171, 173-175, 202, 206, 209-210, 212-213, 215-216, 218-219 y 221, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

- 5 En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤0,01 µg/ml o ≤0,01 µg/mosca y se seleccionan entre los Ejemplos 1, 5, 10-12, 16, 19-21, 26-28, 33-34, 38, 40, 47, 50, 52, 54, 60, 84, 95, 99, 146, 168-169, 173-175, 202 y 221, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.
- 10 En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) los que se muestra que tienen datos biológicos en al menos uno de los bio-ensayos con un valor ED¹⁰⁰, LD¹⁰⁰, LD⁹⁰ y/o ED⁸⁰ de ≤0,003 µg/ml y se seleccionan entre los Ejemplos 11, 19, 40, 169 y 175, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) seleccionados entre:

- 15 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfonyl)acetil]azetidín-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)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol;
20 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il})fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol; y
(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietán-3-il)metanona,

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

- 25 En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (1) seleccionados entre:
- 2,2-dicloro-1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona;
30 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(metiltio)propan-1-ona
1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(tietán-3-il)metanona;
35 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ona;
1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
40 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)metanona;
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-(3-fluoro-1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)azetidín-3-il})fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
45 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3-difluoropropan-1-ona;
2-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-N-metil-2-oxoetanosulfonamida;
50 2-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-N-isopropil-2-oxoetanosulfonamida;
1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(3-hidroxi)azetidín-1-il)etanona;
1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
55 (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(tietán-2-il)metanona;
N-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)acetamida;
60 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il})fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-

- mercapto-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-trifluoro-2-idroxi-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-idroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanonitrilo;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3-difluoropropan-1-ona;
 Etanotioato de S-(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-ilo);
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-2-(metiltio)propan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropano-2-sulfonamida;
 1-(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-il)urea;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)-cianamida;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-

- (1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 5 (3-{4-[5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 10 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 15 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 20 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 25 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{4-[5-(3-cloro-4-trifluorometil)fenil]-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 30 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 35 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;
 40 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 45 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 50 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-fluoro-3-{4-[5-trifluorometil-5-(4-trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 55 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 60 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)metanona;
 65 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-

- (metiltio)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 5 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 10 (3-{4-[5-(3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 15 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 20 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 25 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 30 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 35 (3-{4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 40 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 45 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 50 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 55 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{4-[5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 60 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 65 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-

ona;
 ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona;
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-fluoro-3-{4-[5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzonitrilo; y
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)metanona,

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

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (1) seleccionados entre:

1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{5-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)metanona;
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;

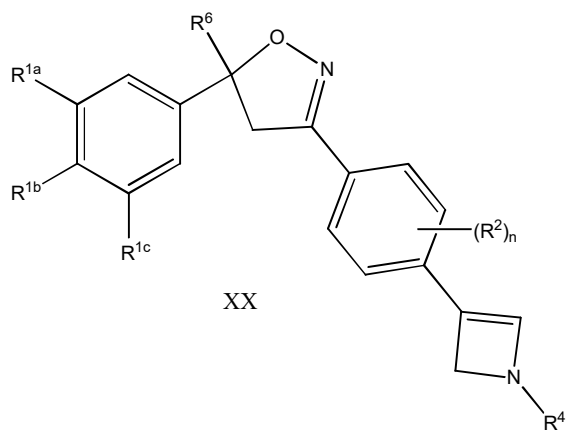
- 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
- 5 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- (3-fluoro-3-{5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
- 10 (3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
- (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)metanona;
- (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
- 15 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- ciclopropil(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;
- 20 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
- 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 25 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
- 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 30 (3-{5-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
- (3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
- 35 (3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
- (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
- 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 40 (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
- 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 45 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
- 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 50 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
- 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 55 (3-{5-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
- (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
- (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
- 60 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
- 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 65 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)metanona;

- 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 5 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 10 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-fluoro-3-[5-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il]-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 15 (3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 20 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;
 25 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 30 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 35 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{5-[5-(3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 40 (3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 45 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
 50 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 55 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 60 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-{5-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 65 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;

- (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 5 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(ciclopropil)metanona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 10 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 15 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 20 (3-{5-[5-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 25 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)metanona;
 30 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)propan-1-ona;
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1,2-diazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 35 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 40 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (3-fluoro-3-{5-[5-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;
 45 (3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)metanona; y
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida,
 50

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

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de Fórmula (XX)



En otro aspecto más de la invención es una composición que comprende a) un compuesto de Fórmula (XX), estereoisómeros del mismo, o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Las variables R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^4 , R^6 y n son como se definen en el presente documento. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (XX), un estereoisómero del mismo o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, es una composición veterinaria o farmacéutica que comprende a) un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX), estereoisómeros del mismo, o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX), un estereoisómero del mismo, o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable.

La composición puede comprender al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferidos incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos.

En otro aspecto más de la invención está el uso de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (XX) para la preparación de un medicamento.

En otro aspecto más de la invención está un procedimiento para tratar una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal, que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo o sal veterinariamente o farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula (1) y Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos o composiciones de los mismos pueden administrarse por vía oral, vía tópica, vía intramuscular, vía subcutánea y por inyección intraperitoneal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Más preferentemente, el mamífero es un animal de compañía o ganado. Preferentemente, el animal de compañía es un perro, gato o caballo. Preferentemente, el ganado es bovino, porcino u ovino. Preferentemente, el animal es un ave, más preferentemente, el ave es ave de corral. Preferentemente el animal es un pez. Los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral, tópica y por inyección intramuscular, intraperitoneal y subcutánea. Preferentemente, los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o vía tópica.

En otro aspecto más de la invención está un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) para tratar una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX), estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente veterinario adicional. Los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos, sales veterinariamente o farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos, con un agente veterinario adicional o composición de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral, vía tópica o por inyección (intramuscular, intraperitoneal o subcutánea). Los agentes veterinarios preferidos incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos.

Los compuestos de la presente invención solos o en combinación con un agente veterinario adicional, pueden administrarse como (a) una composición veterinaria sencilla que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo y, opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente o farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones veterinarias separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero

del mismo, sal veterinariamente o farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente veterinario adicional, como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente o farmacéuticamente aceptable. Las composiciones veterinarias o farmacéuticas pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

En otro aspecto de la invención están composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (1), estereoisómeros del mismo, sal farmacéutica o veterinaria del mismo, opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional, que es útil para el control y tratamiento de parásitos en animales.

Definiciones

Para los fines de la presente invención, como se describe y reivindica en el presente documento, se definen los siguientes términos y expresiones como se indica a continuación:

"Agente o agentes veterinarios adicionales" como se describe en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a otros compuestos y productos veterinarios o farmacéuticos que proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos agentes que son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria en un animal, como se describe en el presente documento.

"Alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un resto de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. La porción alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi tiene la misma definición que se indica a continuación. Los ejemplos incluyen: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y similares.

"Alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a radicales alcano de hidrocarburo monovalente saturados de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado y puede estar sin sustituir o sustituido. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no exclusivos de grupos alquilo (C_1-C_6) incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-metilpentilo, hexilo y similares. El resto alquilo puede estar unido al resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

"Alquenilo" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a una cadena hidrocarburo alifático lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono (por ejemplo $-C=C-$ o $-C=CH_2$). Los ejemplos no exclusivos de alquenilo incluyen: etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y similares.

"Alquinilo" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$ o $-C\equiv CH$). Los ejemplos no exclusivos de alquinilo incluyen: etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-3-butinilo y similares.

"Animal", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un animal individual que es un mamífero, ave o pez. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado que es un ser humano o no humano, que son miembros de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos no exclusivos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Los ejemplos no exclusivos de un animal de compañía incluyen: perro, gato, llama, cabra y caballo. Los animales de compañía preferidos son perro, gato y caballo. Es más preferido el perro. Se prefiere igualmente un gato o caballo. Los ejemplos no exclusivos de ganado incluyen: cerdos, camellos, conejos, cabras, ovejas, ciervos, uapitis, ganado bovino y bisontes. El ganado preferido es el bovino. Se prefieren igualmente cerdos. Específicamente, ave se refiere a un animal vertebrado de la clase taxonómica Aves. Las aves tienen plumas, tienen alas, son bípedas, endotérmicas y ponedoras de huevos. Los ejemplos no exclusivos de aves incluyen, aves de corral (por ejemplo, pollos, pavos, patos y gansos), todos los cuales también se denominan en el presente documento como aves. Específicamente, pez se refiere a la clase taxonómica Chondrichthyes (peces cartilaginosos, por ejemplo, tiburones y rayas) y Osteichthyes (peces óseos) que viven en el agua, tienen agallas o la piel cubierta de moco, para poder respirar, aletas, y pueden tener escamas. Los ejemplos no exclusivos de peces incluyen tiburón, salmón, trucha, corégono, bagre, tilapia, lubina, atún, fletán, rodaballo, lenguado, platija, lubina rayada, anguilas, pez limón, mero y similares.

"Compuestos de la presente invención", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos y sales veterinaria o farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo carbocíclico completamente saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de cicloalquilos parcialmente saturados incluyen: ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohepta-1,3-dieno y similares. Los cicloalquilos preferidos son anillos monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de

carbono en el anillo carbocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente. Adicionalmente, cuando se usan en palabras compuestas, tales como alquilcicloalquilo, dicho resto alquilo y cicloalquilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y pueden estar unidos al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de "alquilcicloalquilo" incluyen, metilciclopropano (-CH₂-ciclopropano), etilciclopropano (-CH₂CH₂-ciclopropano), metilciclobutano (-CH₂-ciclobutano), etilciclobutano (-CH₂CH₂-ciclobutano), metilciclohexano (-CH₂-ciclohexano) y similares. Los cicloalquilos están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

"Halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Además, cuando se usan en palabras compuestas, tales como "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalqueno" o "haloalquino", dicho alquilo, alcoxi, alqueno y alquino pueden estar parcialmente o completamente sustituidos con átomos de halógeno que pueden ser el mismo o diferentes y dicho resto alquilo, alcoxi, alqueno y alquino tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente y puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CCl₂- y similares. El término "haloalcoxi" se define de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O- y similares. El término "haloalqueno" se define de forma análoga al término "haloalquilo", con la excepción de que la cadena alifática contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "haloalqueno" incluyen CF₃C=C-, CCl₃C=C-, HCF₂C=C- y CF₃C=CC- y similares. El término "haloalquino" se define de forma análoga al término "haloalquilo", con la excepción de que la cadena alifática contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "haloalquino" incluyen CF₃C≡C-, CCl₃C≡C-, HCF₂C≡C- y CF₃C≡CC- y similares.

"Heterociclo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo monocíclico parcialmente saturado o saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O o S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Los ejemplos no exclusivos de heterociclo incluyen oxirano, tiarano, aziridino, oxetano, tianilo, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, tetrahidropiridino, 2H-azirina, 2,3-dihidro-azeto, 3,4-dihidro-2H-pirrol y similares. El grupo heterociclo puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos (por ejemplo, N, O y S) en el anillo monocíclico. Los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

"Heteroarilo" o "Het", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo aromático condensado de 8 a 10 miembros donde dicho resto de anillo monocíclico y condensado contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O o S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Los ejemplos no exclusivos de heteroarilos monocíclicos incluyen pirrolo, furano, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Los ejemplos no exclusivos de heteroarilos condensados incluyen: benzofuranilo, benzotiofeno, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, benzo[1,2,5]tiadiazol y similares. El grupo heteroarilo puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos (por ejemplo, N, O y S) en el anillo monocíclico o condensado. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

"Opcionalmente sustituido", se usa en el presente documento de forma intercambiable con la expresión sustituido o sin sustituir. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra. Un grupo opcionalmente sustituido también puede no tener sustituyentes. Por lo tanto, la expresión "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" significa que el número de sustituyentes puede variar de cero hasta un número de posiciones disponibles para sustitución.

"Parásito o parásitos", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos. Los endoparásitos son parásitos que viven dentro del cuerpo de su huésped e incluyen helmintos (por ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos. Los ectoparásitos son organismos del filo Arthropoda (por ejemplo, arácnidos, insectos y crustáceos (por ejemplo, copépodos-piojo de mar) que se alimentan a través de o sobre la piel de su huésped. Los arácnidos preferidos del orden Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Los insectos preferidos son mosquitos pequeños, pulgas, mosquitos, moscas mordedoras (mosca de establo, mosca de los cuernos, moscardones, tábanos y similares) y piojos. Los compuestos de la presente invención preferidos pueden usarse para el tratamiento de parásitos, es decir, el tratamiento de una infección o plaga parasitaria.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a una cantidad de los compuestos de la presente invención que (i) tratan la infección o plaga parasitaria particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la infección o plaga parasitaria particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la infección o plaga parasitaria particular descrita en el presente documento.

"Tratamiento", "tratar" y similares, como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se

refiere a invertir, aliviar o inhibir la infección, plaga o afección parasitaria. Como se usa en el presente documento, estos términos también incluyen, dependiendo de la afección del mamífero, evitar la aparición de un trastorno o afección, o de síntomas asociados con un trastorno o afección, incluyendo reducir la gravedad de un trastorno o afección o síntomas asociados con los mismos antes de la afección con dicha infección o plaga. Por lo tanto, el tratamiento puede referirse a la administración de los compuestos de la presente invención a un mamífero que en el momento de la administración no está afectado con la infección o plaga. El tratamiento también incluye evitar la reaparición de una infección o plaga o de síntomas asociados con los mismos, así como referencias a "control" (por ejemplo, matar, repeler, expulsar, incapacitar, disuadir, eliminar, mitigar, minimizar y erradicar).

"Veterinariamente aceptable" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, indica que la sustancia o composición debe ser químicamente y/o toxicológicamente compatible, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, composición y/o el mamífero que se va a tratar con la misma. El término "farmacéuticamente" aceptable tiene el mismo significado que el indicado para "veterinariamente" aceptable.

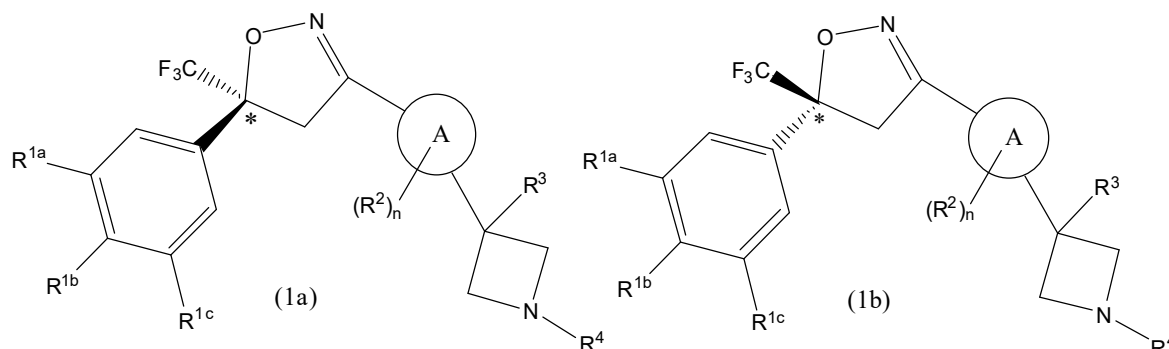
El símbolo "~~~~" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un punto de unión.

15 Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos, así como composiciones veterinarias que son útiles como agentes antiparasitarios para animales y aves, en particular, compuestos que actúan como ectoparasiticidas. Además, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos, así como composiciones veterinarias que son útiles como agentes antiparasitarios para animales y aves, en particular, compuestos que actúan como ectoparasiticidas.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Generalmente, los materiales de partida están disponibles en fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1; 19, Wiley, Nueva York (1967, 1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles mediante la base de datos online de Beilstein)).

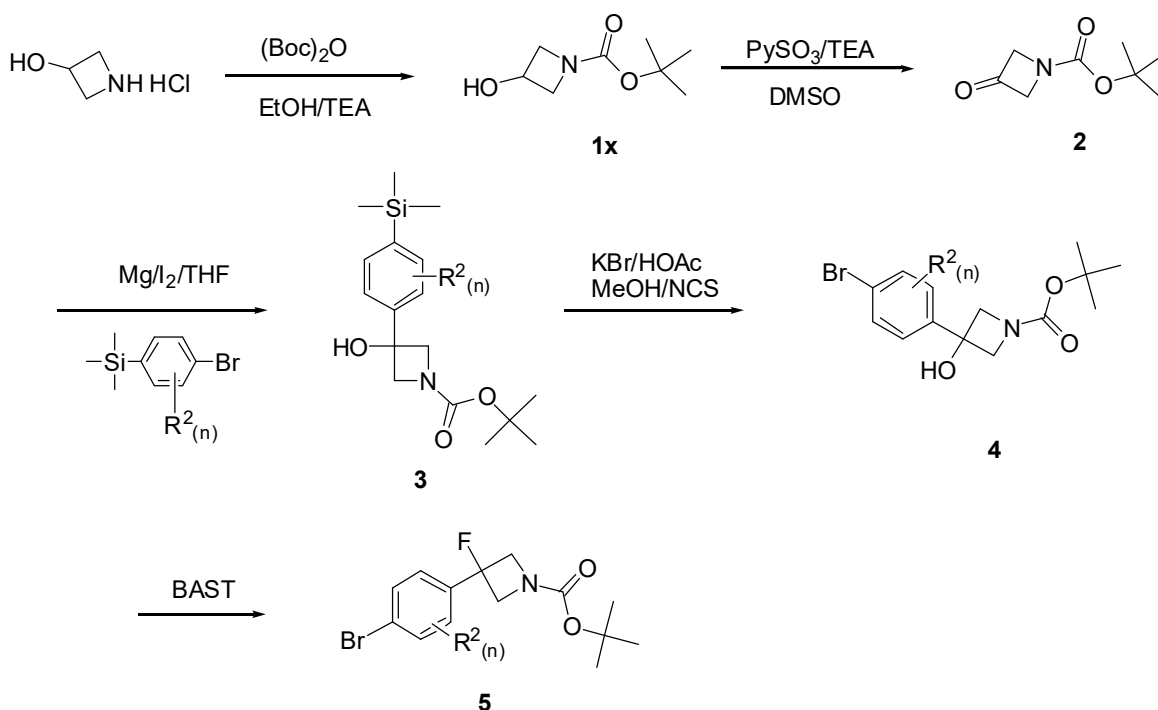
Los compuestos de esta invención pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos beneficiosos cuando se enriquecen con respecto a los demás estereoisómeros o cuando se separan de los demás estereoisómeros. Además, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma individual ópticamente activa. Por ejemplo, dos posibles enantiómeros de Fórmula 1 se representan como Fórmula 1a y Fórmula 1b que incluyen el centro quiral de isoxazolina identificado con un asterisco (*). Las representaciones moleculares elaboradas en el presente documento siguen convencionales para la representación estereoquímica.



Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación demuestran rutas potenciales para sintetizar intermedios y compuestos clave de la presente invención. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos que se muestra a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otros materiales de partida, reactivos y rutas sintéticas adecuadas para sintetizar los intermedios y compuestos de la presente invención y una diversidad de derivados de los mismos. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional. Los Esquemas 1-17 representan los procedimientos generales útiles para la preparación de compuestos de la presente invención.

En los Esquemas y Ejemplos que se indican a continuación, los siguientes catalizadores/reactivos incluyen: N,N-dimetil formamida (DMF); N-N-dimetilsulfóxido (DMSO); N-cloro-succinimida (NCS); N-bromo-succinimida (NBS); etanol (EtOH); metanol (MeOH); tetrahidrofurano (THF); trietilamina (TEA); acetonitrilo (CH₃CN, ACN); n-BuOH (n-butanol); hidróxido de litio (LiOH); hidrazina (H₂NNH₂); bicarbonato potásico (KHCO₃); carbonato potásico (K₂CO₃);
 5 éter dietílico (Et₂O); carbonato sódico (Na₂CO₃); hidroxilamina (NH₂OH); ácido sulfúrico (H₂SO₄); cloruro de amonio (NH₄Cl); diclorometano (CH₂Cl₂); ácido clorhídrico (HCl); ácido trifluoroacético (TFA); metil terc-butil éter (MTBE); acetato potásico (KOAc); alcohol isopropílico (IPA); n-butil litio (n-BuLi); trietilamina (Et₃N); acetato de etilo (EtOAc); acetato sódico (NaOAc); cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio II (PdCl₂(PPh₃)₂) de Strem; hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU); 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT); dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O); carbonildiimidazol (CDI); trióxido de dietilaminoazufre (DAST); 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN); fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST); carbonato de terc-butilo (Boc); trióxido de piridina azufre (PySO₃); trifenilfosfina paladio (Pd(PPh₃)₄); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); hexametildisilazida (KHMDS); (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)óxido (TEMPO); e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

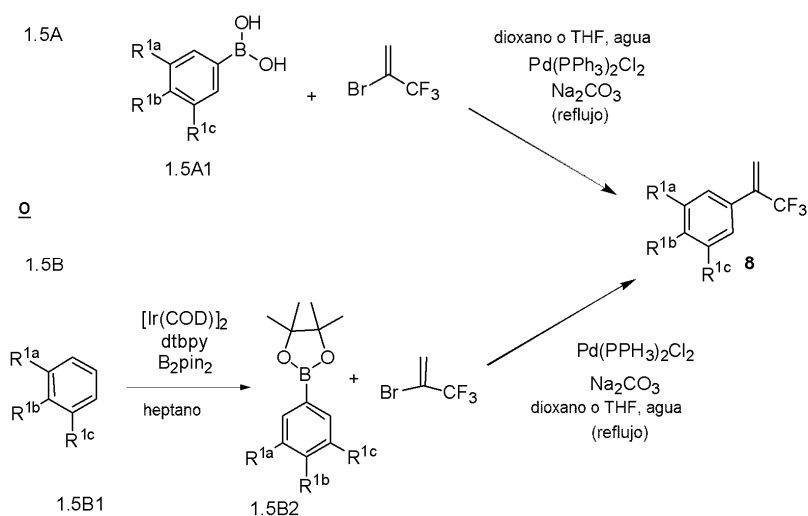
15 Esquema 1



R² y n son como se definen en el presente documento.

Las fenil azetidinas pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1. La protección Boc de clorhidrato de hidroxiazetidina seguido de oxidación del grupo hidroxilo dio la cetoazetidina 2. Este puede condensarse con bromoaril silanos mediante la formación del reactivo arilo de Grignard y la posterior condensación con la cetona para proporcionar la silil fenil azetidina 3. El reemplazo del silano con bromo se realizó por tratamiento con bromuro potásico en ácido acético para dar la bromofenil azetidina deseada 4. La fluoración de la hidroxiazetidina 4 puede realizarse por tratamiento con BAST para proporcionar 5.

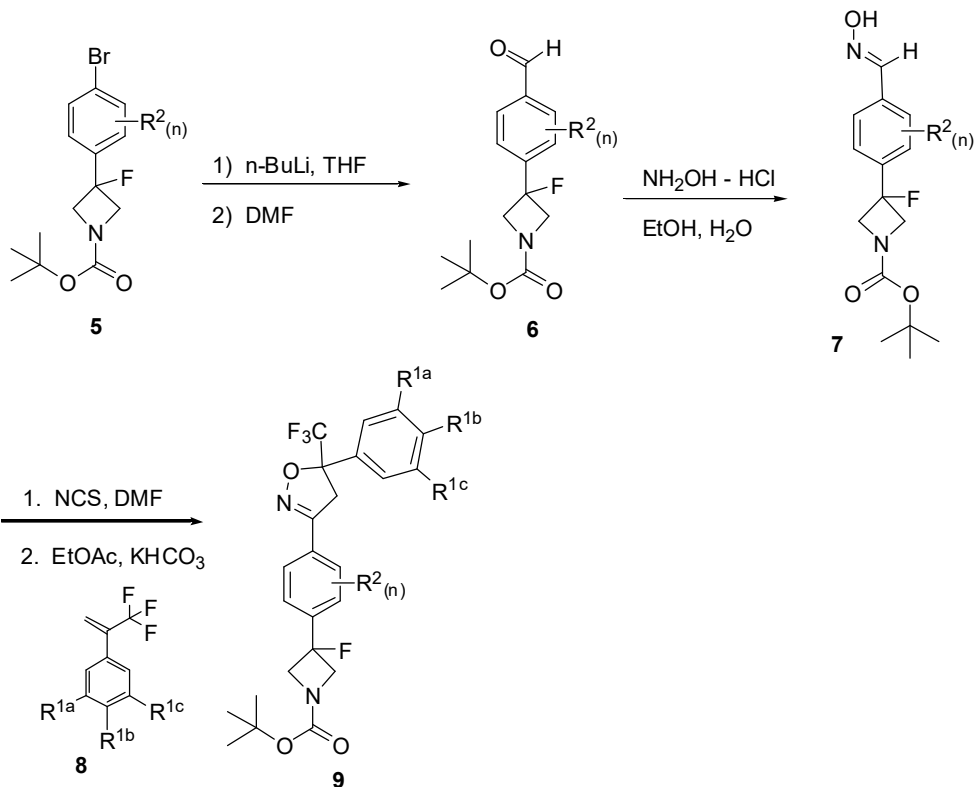
Esquema 1.5



R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

- 5 Las aril olefinas (8) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1.5. Los organoboratos necesarios pueden prepararse en forma de intermedios de éster de boronato (1.5B2) a partir de procedimientos bibliográficos (Org. Lett. 2007, 9, 761-764) o adquirirse como ácidos borónicos (1.5A1), tales como ácido 3,5-dicloroborónico de Aldrich. Los compuestos del intermedio 1.5A1 o 1.5B2 pueden añadirse a dioxano o THF y agua seguido de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno, carbonato potásico y cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio II para proporcionar los compuestos del intermedio (8).

10 Esquema 2

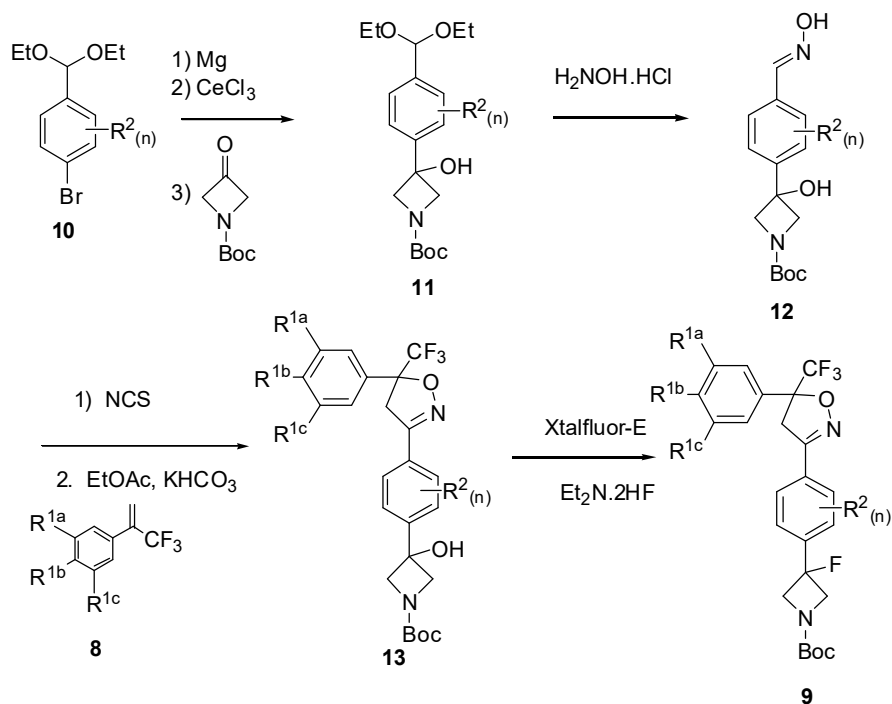


R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 y n son como se definen en el presente documento.

El Esquema 2 describe la preparación de isoxazolinas a partir de los bromuros de arilo o aril aldehídos. A partir de la bromofenil azetidina 5, el intercambio halógeno-metal seguido de inactivación con DMF proporciona el aril aldehído 6

que también puede prepararse mediante otros procedimientos (Esquemas 3 y 4). El aldehído se condensa con hidroxilamina para proporcionar la oxima 7. A partir de la oxima, el anillo de isoxazolina puede prepararse en un procedimiento de un solo paso, dos etapas. El tratamiento de la oxima con N-clorosuccinimida proporciona la clorooxima que experimenta [3+2] ciclación con aril olefinas 8 para proporcionar la isoxazolina 9. Estas etapas también pueden hacerse como reacciones por separado. La retirada del grupo protector Boc en la azetidina puede realizarse por tratamiento con ácido trifluoroacético.

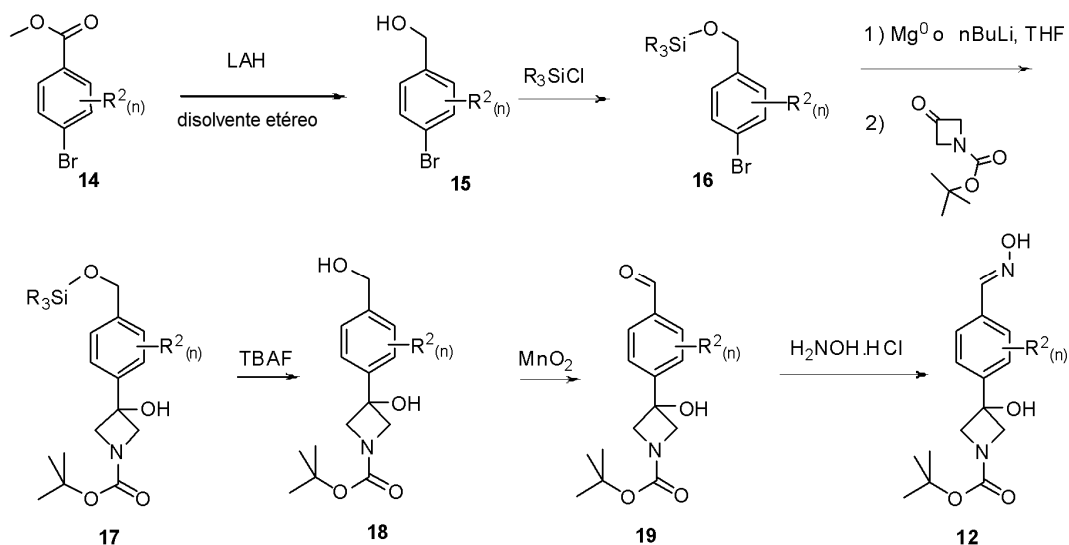
Esquema 3



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R² y n son como se definen en el presente documento.

10 Una síntesis alternativa de las azetidinas protegidas con Boc se muestra en el Esquema 3. La reacción de 4-bromobenzaldehído dietilacetalo con metal Mg o iPrMgCl seguido de CeCl₃ proporciona un reactivo organometálico que se añade a la 3-azetidina N-protegida. La condensación con hidroxilamina, la cloración y la ciclación como se describen en el Esquema 2 proporcionan la isoxazolina 13. La fluoración del grupo hidroxilo puede conseguirse por reacción con Xtafluor-E.

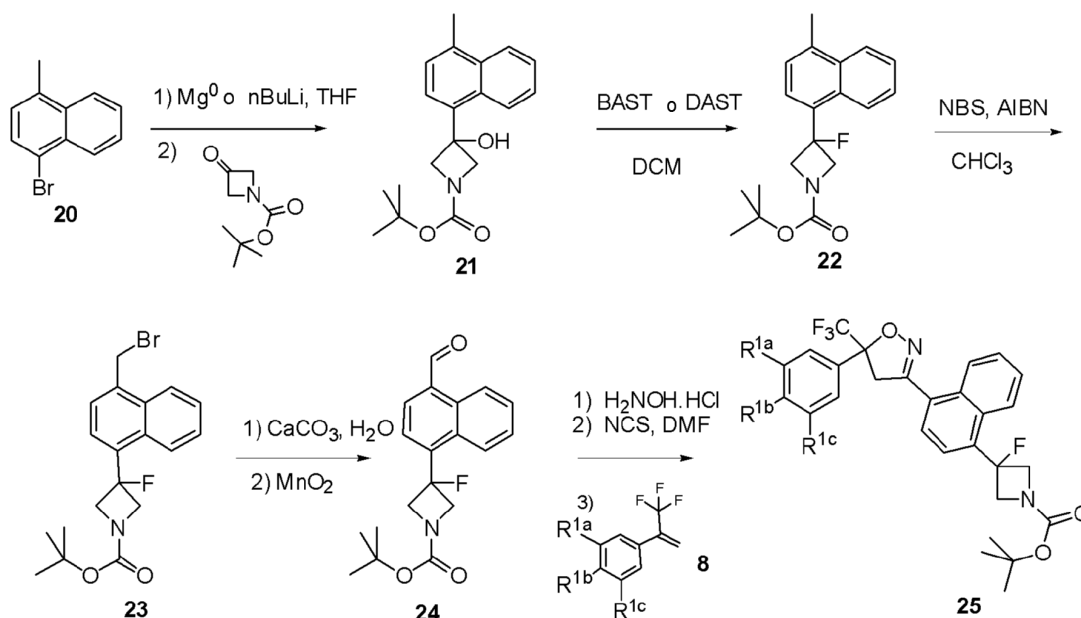
Esquema 4



R² y n son como se definen en el presente documento.

5 Como alternativa, las fenil azetidinas pueden prepararse de bromo aril ésteres o bromoaril metanoles como se muestra en el Esquema 4. La reducción del aril éster con hidruro de litio y aluminio proporciona el aril metanol 15 que puede protegerse como un silano. La formación del reactivo de arilo de Grignard con intercambio metálico de magnesio o halógeno proporciona el anión de arilo que puede condensarse con la azetidina N-protegida 2 para dar la aril azetidina 17. La desprotección del alcohol y la oxidación proporcionan la formil fenilazetidina 19 que puede someterse a condensación con hidroxilamina para proporcionar la oxima 12.

Esquema 5

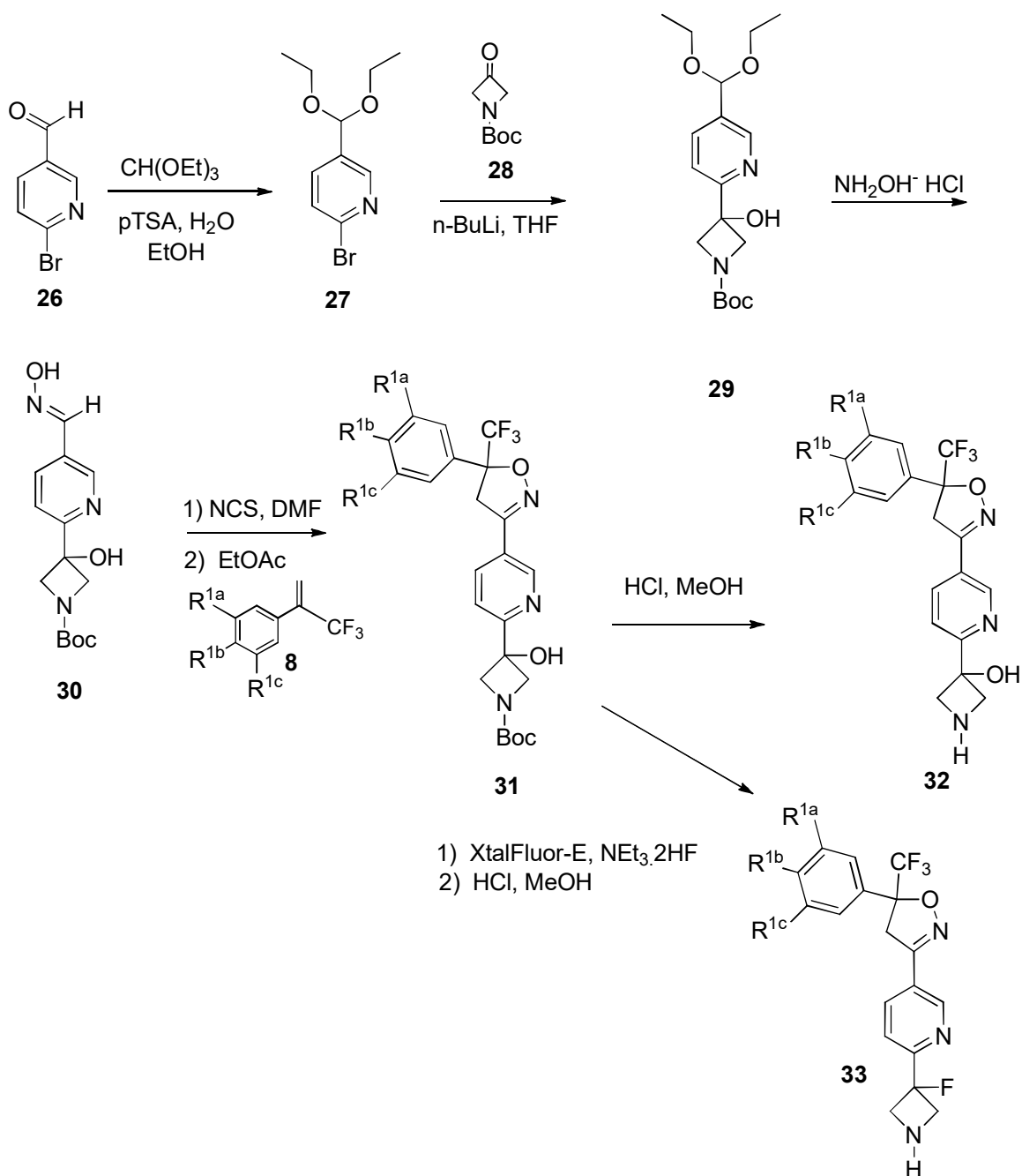


R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

10 De una forma similar, los compuestos en los que el anillo central fenilo se reemplaza con grupos arilo o heteroarilo condensados pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5 para la serie naftilo. Las naftil azetidinas deseadas pueden prepararse a partir de 1-bromo-4-metilnaftaleno como se muestra en el Esquema 5. El intercambio de halógeno-metales o la formación del reactivo de Grignard del bromonaftaleno 20 proporcionan el anión de naftilo que puede condensarse con cetoazetidina 2 para dar la naftil azetidina 21. La fluoración del alcohol resultante puede realizarse por tratamiento con BAST, DAST o Xtafluor-E para dar la fluoroazetidina 22. La bromación del grupo metilo seguido de hidroxilación y oxidación proporciona el aldehído deseado 24 que puede experimentar la formación, cloración y ciclación de oxima como se describe en el Esquema 2 para proporcionar las isoxazolininas 25.

15

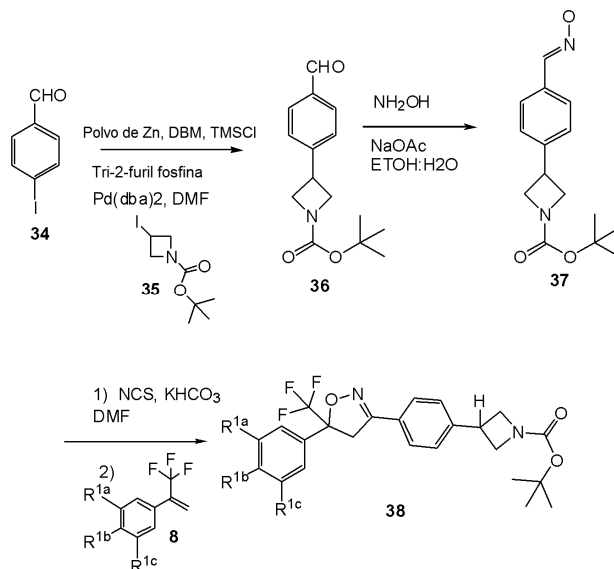
Esquema 6



R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

Los compuestos en los que el anillo central fenilo se reemplaza con grupos heteroarilo pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6 para la serie piridilo. La formación del dietilacetal puede realizarse con formiato de etilo. El tratamiento de la yodopiridina **27** con $n\text{-BuLi}$ proporciona el reactivo organometálico que se añade a la 3-azetidinona N-prottegida **28**. La condensación del aldehído enmascarado resultante con hidroxilamina seguido de cloración y ciclación proporciona la isoxazolina **31**. El grupo protector benzhidrido puede retirarse por hidrogenación o tratamiento con cloroformiato de cloroetilo para proporcionar la hidroxiazetidina **32** o como alternativa, la hidroxiazetidina **31** puede fluorarse por tratamiento con XtaFluor-E seguido de una desprotección similar para proporcionar la fluoroazetidina **33**.

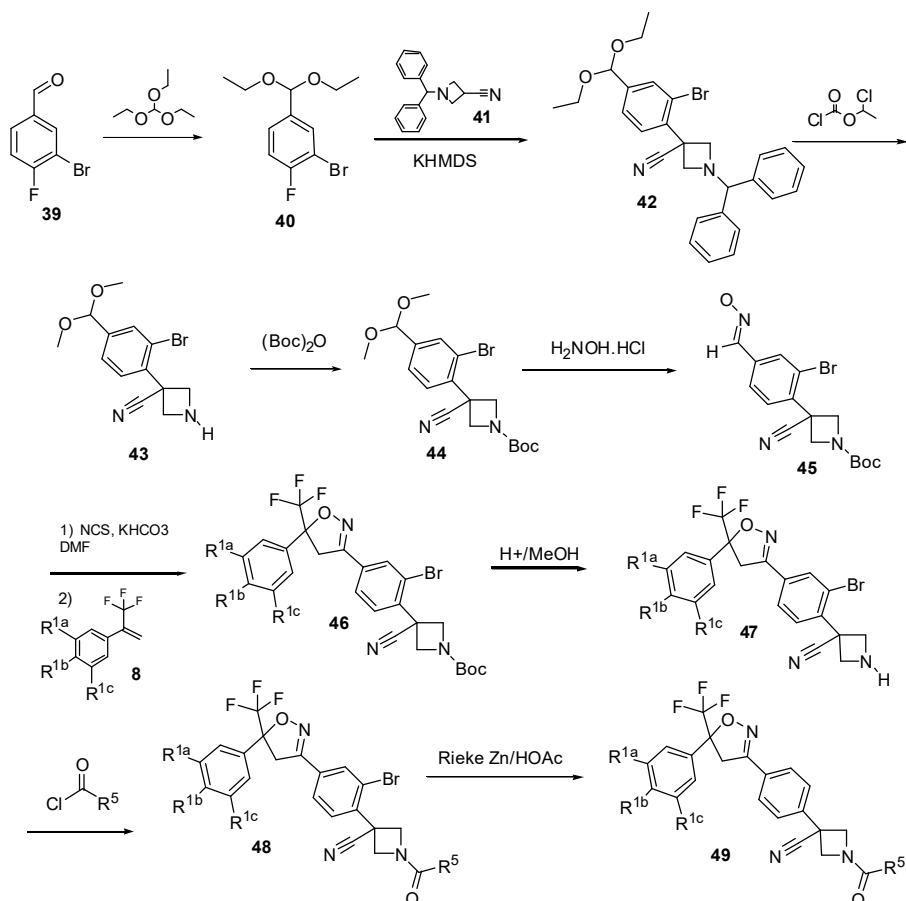
Esquema 7



R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

- 5 El sustituyente en el anillo azetidina puede eliminarse como se muestra en el Esquema 7. Una reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio/cinc del yodoaldehído 34 con la yodoazetidina N-prottegida 35 proporciona la fenil azetidina 36. Este aldehído puede experimentar condensación con hidroxilamina, cloración y ciclación como se describe en el Esquema 2 para dar el compuesto hidruo 38.

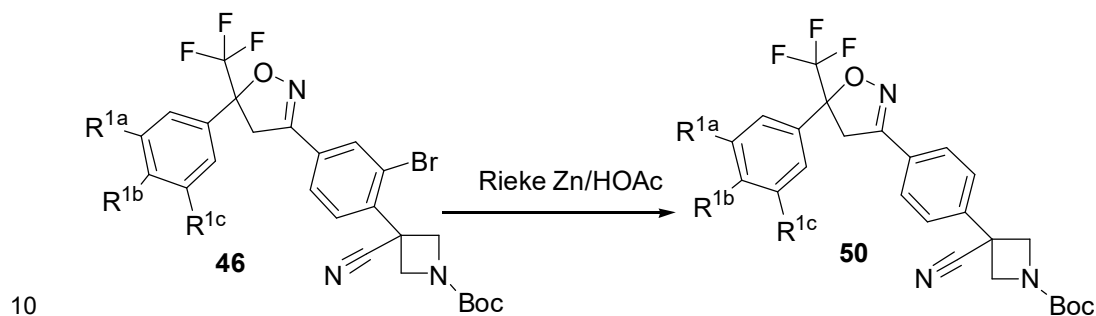
Esquema 8



- 10 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

5 La incorporación de un nitrilo como el sustituyente axial de la fluoroazetidina puede realizarse como se muestra en el Esquema 8. A partir del aldehído 39, puede realizarse la formación del acetal con formiato de etilo. Después, el aril flúor puede experimentar desplazamiento por el anión de 1-benzhidrilazetididin-3-carbonitrilo para dar la fenilazetidina 42. La desprotección del grupo benzhidrilo seguido de protección de nuevo con Boc anhídrido proporciona la N-Boc fenilazetidina 44. Este aldehído enmascarado puede experimentar condensación con hidroxilamina, cloración y ciclación como se describe en el Esquema 2 para dar las isoxazolininas 46. La retirada del grupo protector Boc y la acilación de la amina resultante dan las amidas de isoxazolinina 48. El bromo en el anillo fenilo puede retirarse por tratamiento con Reike Zinc en ácido acético para dar las isoxazolininas 49.

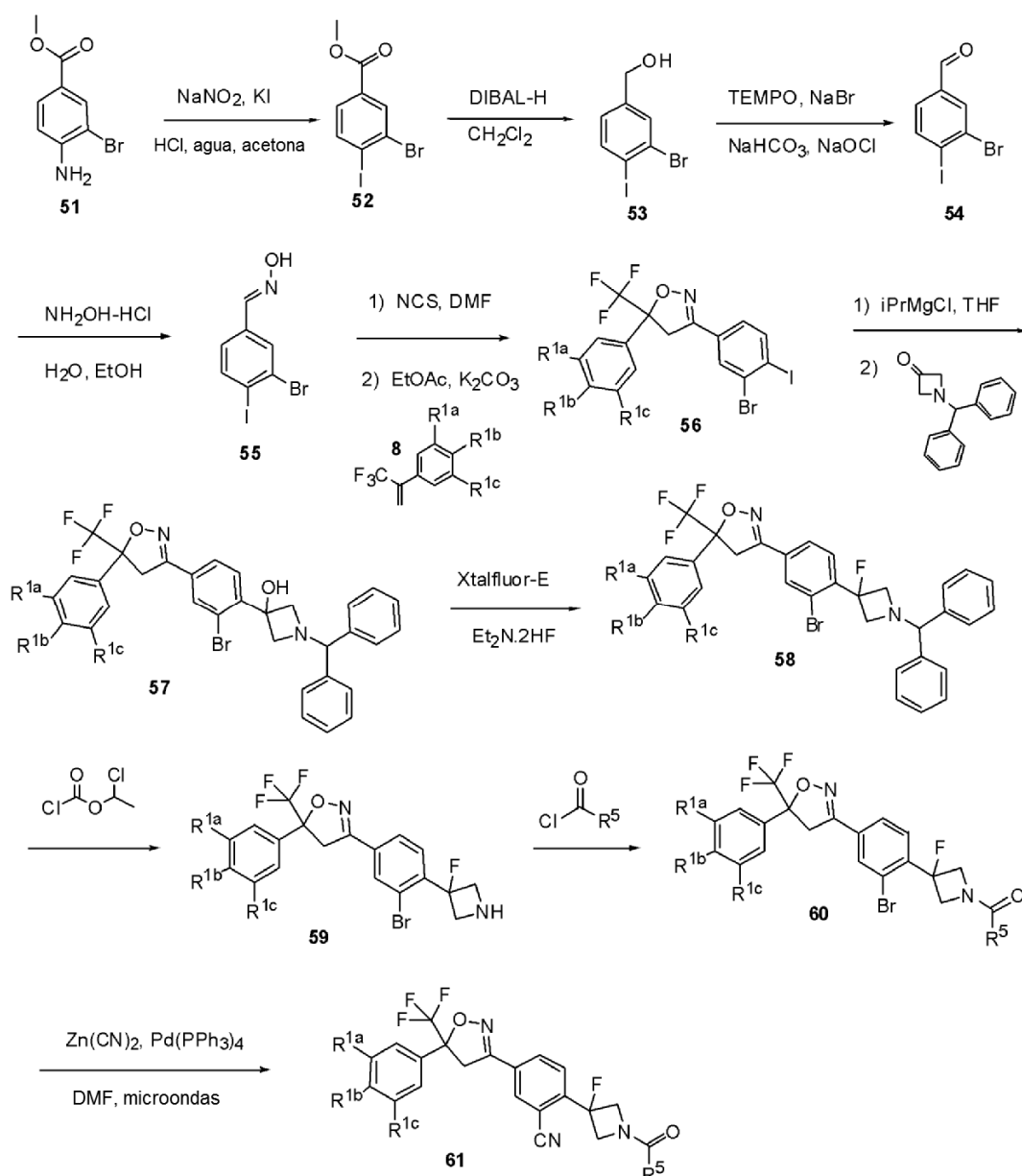
Esquema 9



R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

El bromo en el anillo fenilo puede retirarse en etapas anteriores en la secuencia para formar una plantilla susceptible de síntesis paralela de amidas, aminas, ureas y similares.

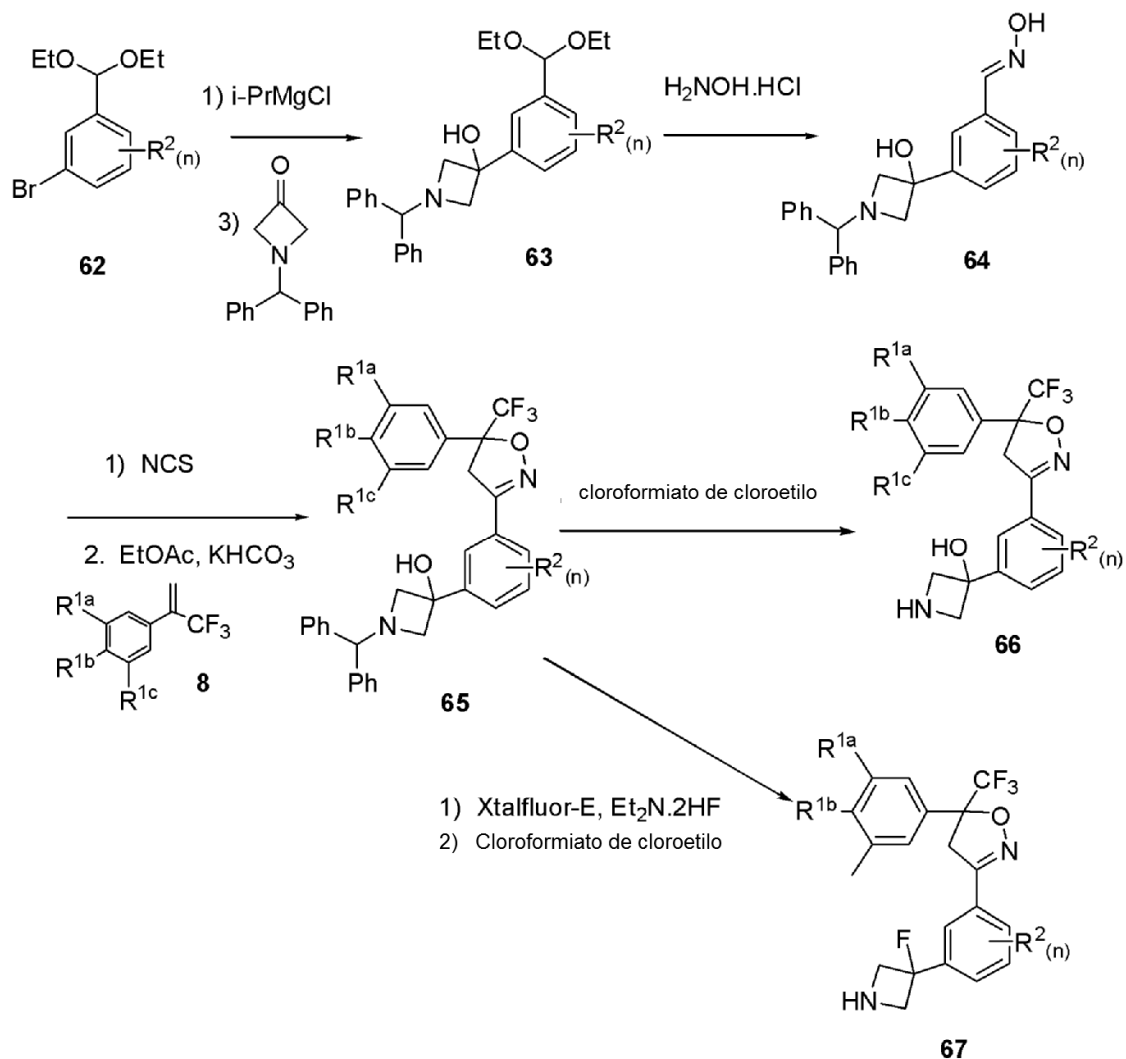
Esquema 10



R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^5 son como se definen en el presente documento.

La identidad del sustituyente R^2 puede alterarse por la elección del material de partida o por la interconversión de sustituyentes en el anillo arilo como se muestra en el Esquema 10. El éster de yodo 52 puede prepararse por tratamiento del amino éster 51 con nitrito sódico y yoduro potásico. La reducción del éster para dar el alcohol con hidruro de diisobutilaluminio seguido de oxidación con TEMPO proporciona el yodoaldehído 54. Este aldehído puede experimentar condensación hidroxilamina, cloración y ciclación como se describe en el Esquema 2 para dar la isoxazolina 56. La formación de Grignard usando $i\text{PrMgCl}$ se da selectivamente con el yodo y el organometálico resultante se añade a la azetidina N-protectora para proporcionar la fenilazetidina 57. La fluoración de la azetidina puede realizarse con Xtalfuor-E. La retirada del grupo protector benzhidrido con cloroformiato de cloroetil y la acilación de la amina resultante con cloruro de ácidos o anhídridos (o el acoplamiento con los ácidos orgánicos deseados) proporcionan las fenilazetidina amidas 60. En este punto, el bromo del anillo fenilo puede experimentar interconversión en otros grupos funcionales (es decir nitrilo como se muestra) por acoplamientos cruzados catalizados por metales. Como alternativa, 58 puede convertirse en un nitrilo a través de una reacción de acoplamiento cruzado con paladio seguido de protección y acilación de benzhidral para formar los productos finales 61.

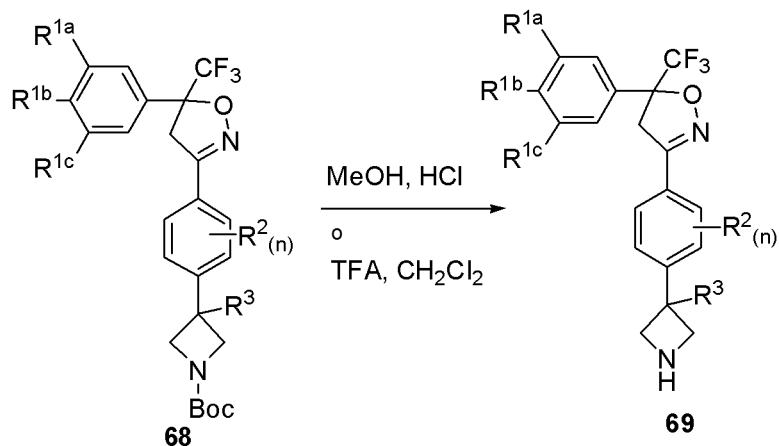
Esquema 11



R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 y n son como se definen en el presente documento.

- 5 Los análogos en los que el anillo azetidina está en la posición meta con respecto a la isoxazolina puede prepararse a partir de derivados de 3-bromobenzaldehído como se muestra en el Esquema 11. El tratamiento del bromoaldehído **62** con $i\text{-PrMgCl}$ proporciona el reactivo organometálico que se añade a la azetina N-protegida para proporcionar la hidroxiazetidina **63**. Este aldehído enmascarado puede experimentar condensación con hidroxilamina, cloración y ciclación como se describe en el Esquema 2 para proporcionar la isoxazolona **64**. La desprotección o la fluoración con cloroformiato de cloroetilo seguido de desprotección proporcionan las aminas requeridas (**66** y **67**) que pueden funcionalizarse para dar las amidas, ureas, aminas y sulfonamidas deseadas como se describe a continuación.
- 10

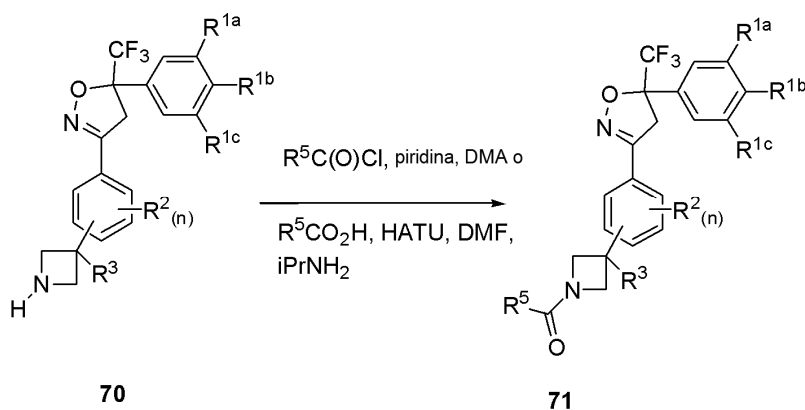
Esquema 12



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³ y n son como se definen en el presente documento.

La retirada del grupo protector Boc en las azetidinas en los esquemas anteriores (por ejemplo, las estructuras 9, 25, 38, 50) puede realizarse por tratamiento con HCl en metanol o con ácido trifluoroacético en diclorometano.

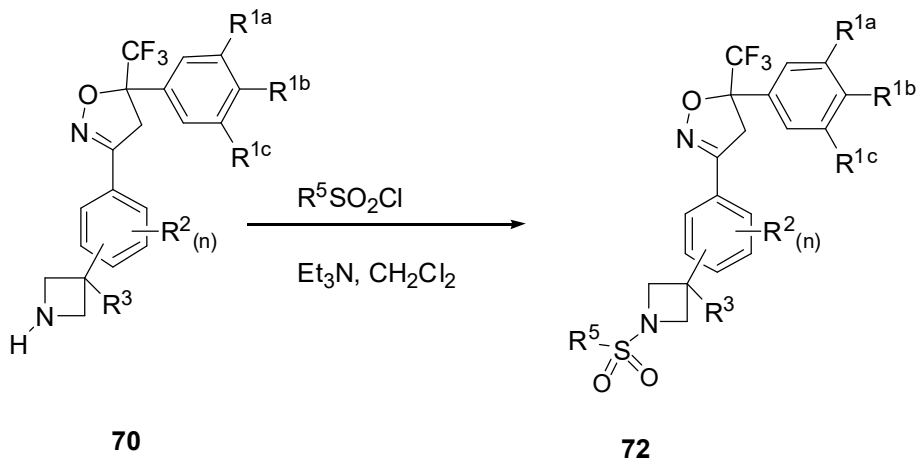
5 Esquema 13



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁵ y n son como se definen en el presente documento.

Los análogos de amida del anillo azetidina pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13. La acilación del anillo azetidina puede realizarse por reacción de la azetidina **70** con un cloruro de ácido en piridina/DMA o mediante una condensación con un ácido carboxílico usando un agente de condensación, tal como HATU o HOBt.

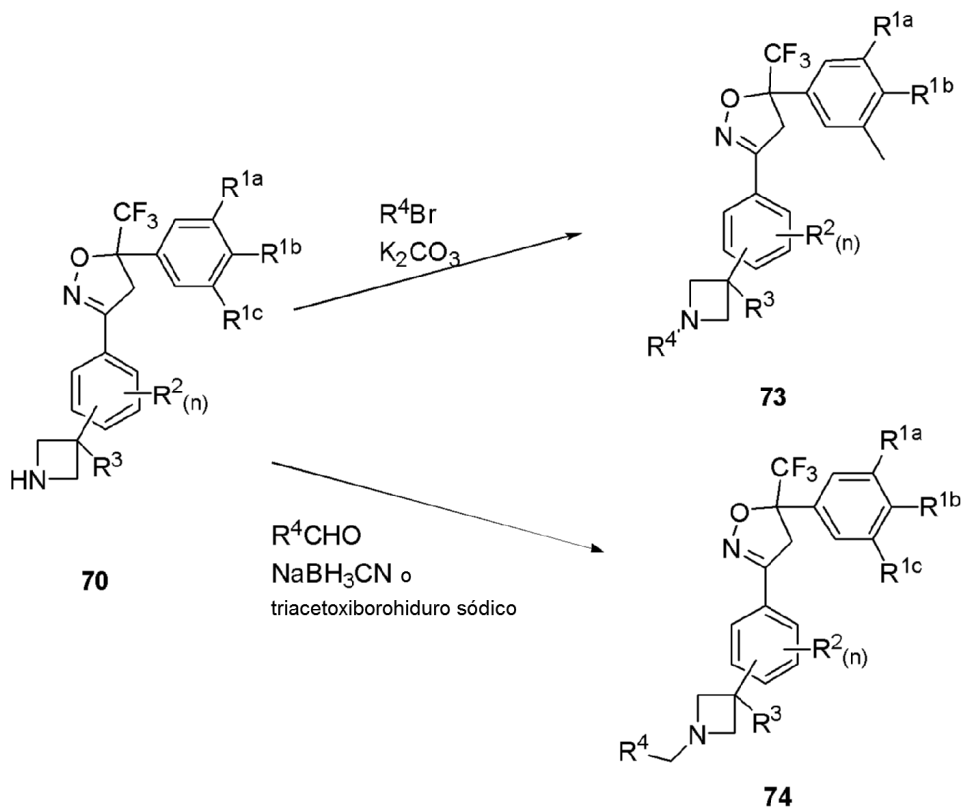
10 Esquema 14



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁵ y n son como se definen en el presente documento.

Los análogos de sulfonamida del anillo azetidina pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14. La reacción de azetidina 70 con cloruros de sulfonilo en presencia de trietilamina puede dar las sulfonamidas deseadas.

Esquema 15

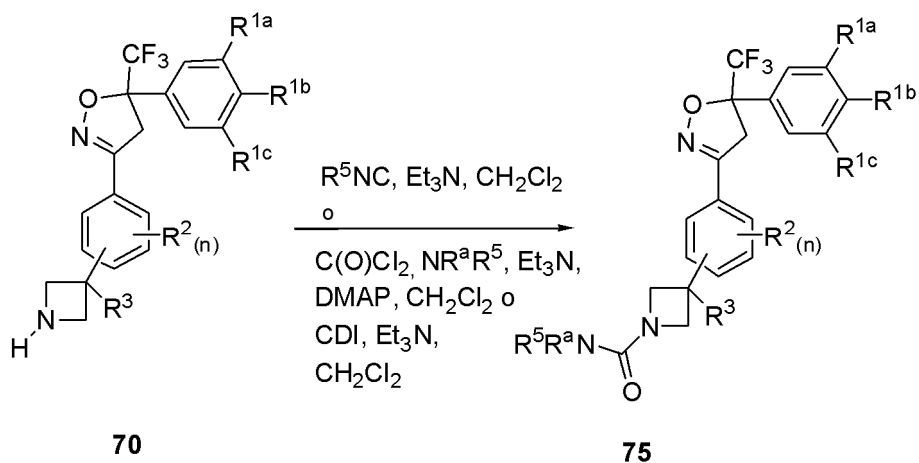


5

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴ y n son como se definen en el presente documento.

Los compuestos en los que R⁴ es alquilo o alquilo sustituido pueden prepararse a partir de la azetidina 70 mediante química de alquilación convencional o por aminación reductora con los aldehídos correspondientes como se muestra en el Esquema 15.

10 Esquema 16



- materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y fin para el que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros para administrarse a un animal. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición veterinaria del mismo) o ayudar en la preparación del producto veterinario o farmacéutico (es decir, medicamento).
- Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo en 'Remington's Veterinary Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995; y "Veterinary Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X). Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes adicionales. Los compuestos de la presente invención se formulan normalmente en formas de dosificación veterinarias o farmacéuticas para proporcionar una forma de dosificación fácilmente controlable para administración. Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con pienso animal.
- Los compuestos pueden administrarse solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto, la especie de animal huésped particular a tratar y el parásito implicado. Generalmente se administrarán como una formulación en asociación con una o más sales, excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. El término "excipiente", "diluyente" o "vehículo" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto de los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) o cualquier agente antiparasitario adicional. La selección de excipiente, diluyente o vehículo dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente, vehículo o diluyente en la solubilidad y estabilidad, la naturaleza de la forma de dosificación y la especie animal.
- Los procedimientos por los que los compuestos de la presente invención pueden administrarse incluyen administración oral, tópica e inyectable (subcutánea, intraperitoneal e intramuscular). El procedimiento preferido de administración de los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) es en forma de dosificación sólida oral o forma de dosificación líquida oral. Se prefiere igualmente la administración tópica.
- Los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) pueden administrarse por vía oral mediante cápsula, embolada, comprimido, polvos, pastillas, pastillas masticables, multi y nanoparticulados, geles, solución sólida, películas, pulverizaciones, forma líquida o mezclados con la comida. La administración oral es el procedimiento preferido de administración y como tal es deseable desarrollar compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) activos que sean particularmente adecuados para tales formulaciones. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas duras o blandas, comprimidos o caramelos masticables y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, N-metilpirrolidiona, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre. Las pociones orales se preparan habitualmente disolviendo o suspendiendo el principio activo en un medio adecuado. Pueden prepararse mezclas de pienso para ganado y peces. Las formulaciones orales pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) y preferentemente aproximadamente de 1 mg/kg a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX). Dependiendo de la especie huésped tratada y el parásito que se trata, pueden realizarse ajustes de dosis.
- Los compuestos pueden administrarse por vía tópica a la piel o la mucosa es decir por vía dérmica o transdérmica. Este es un procedimiento preferido de administración y como tal es deseable desarrollar compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) activos que sean particularmente adecuados para tales formulaciones, por ejemplo, formas líquidas. Las formulaciones típicas para este fin incluyen epicutáneas, de punteado, de multipunteado, en franjas, en crestas, extensión en rodillo, inmersión, pulverización, cremas, champú, formulación el polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, espuma cremosa, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, N-metil formamida, glicol monometil éteres, polietilenglicol, propilenglicol y similares. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999). Las formulaciones epicutáneas o de punteado pueden prepararse disolviendo los principios activos en un vehículo transportador líquido aceptable tal como butil digol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol o un glicol éter. Como alternativa, las formulaciones epicutáneas, de punteado o pulverización pueden prepararse por encapsulación, para dejar un resto de agente activo en la superficie del animal. Este efecto puede asegurarse que los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) tengan persistencia aumentada de acción y sean más duraderos, por ejemplo pueden ser más resistentes al agua. Las formulaciones tópicas de la

combinación contemplada en el presente documento pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a 10 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX). Las composiciones adecuadas para la aplicación del punteo de acuerdo con la invención pueden prepararse por medios de mezcla convencionales. El volumen de la composición aplicada puede ser de aproximadamente 0,5 ml/kg a 5 ml/kg y preferentemente de aproximadamente 1 ml/kg a 3 ml/kg. De forma similar, puede ajustarse la dosis.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica mediante una matriz de soporte, por ejemplo, una resina sintética o natural, plástico, tela, cuero u otro sistema polimérico tal en forma de un collar o marca auricular. Dicho collar o marca auricular puede estar revestido, impregnado, estratificado, por cualquier medio de modo que proporcione una cantidad veterinariamente o farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención solo o con un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente o farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un agente veterinario adicional o sal veterinariamente o farmacéuticamente aceptable del mismo.

Pueden añadirse agentes a las formulaciones de la presente invención para mejorar la persistencia de tales formulaciones en la superficie del animal al que se aplican, por ejemplo para mejorar su persistencia en el pelaje del animal. Se prefiere particularmente incluir tales agentes en una formulación que va a aplicarse como una formulación epicutánea o de punteado. Los ejemplos de tales agentes incluyen copolímeros acrílicos y en particular copolímeros acrílicos fluorinados. Un reactivo adecuado particular es el reactivo de marca registrada "Foraperle" (Redline Products Inc, Texas, Estados Unidos). Ciertas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos desagradables al gusto para minimizar la exposición oral.

Pueden prepararse formulaciones inyectables en forma de una solución estéril, que pueden contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer a la solución isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y formal de glicerol. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo compuestos de la presente invención solos o con un agente veterinario adicional en el vehículo líquido de modo que la formulación final contenga de aproximadamente el 0,01 al 50 % en peso de los principios activos, preferentemente de aproximadamente el 0,01 % al aproximadamente 10 % en peso de los principios activos.

Los dispositivos adecuados para inyección incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones cutáneas son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no estéril o como una forma en polvo seco a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos. La preparación de formulaciones subcutáneas en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas veterinarias convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) usados en la preparación de soluciones subcutáneas puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria o médica convencional. Además, estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en ellas, dependiendo de la especie del animal huésped a tratar, la gravedad y el tipo de infección o infestación y el peso corporal del animal.

Para peces, los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración oral mediante mezcla con el pienso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en un producto alimentario (por ejemplo, gránulos) que pueden dispersarse fácilmente para los peces como un agente alimentario. Además, puede administrarse un compuesto de la presente invención por vía tópica sumergiendo al pez en un ambiente acuoso que contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los peces pueden transferirse a un tanque para tratamiento o hacer que pasen de una zona de retención a otra. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse directamente al agua que contiene los peces. El compuesto de la presente invención puede estar en cualquier formulación dispersable de modo que tras la introducción en el agua el compuesto se disuelva en la solución. Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección. Las vías de inyección preferibles para tratamiento de peces son intraperitoneal o intramuscular. Las formulaciones inyectables incluyen cualquier suspensión líquida, tales como soluciones oleosas, acuosas o emulsiones oleosas o acuosas. Los compuestos de la presente invención también pueden coadministrarse con agentes, antígenos, adyuvantes, vehículos, diluyentes o nutrientes adicionales.

Los compuestos de Fórmula (1) y Fórmula (XX) también son activos contra todas las etapas o etapas individuales del desarrollo de parásitos animales que muestran sensibilidad normal, así como los que muestran resistencia a parasiticidas usados ampliamente.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o

en combinación con al menos un agente veterinario adicional que incluye insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematocidas, antiprotozoarios, bactericidas y reguladores del crecimiento para formar un agente multicomponente que proporciona un espectro aún más amplio de utilidad veterinaria. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (1), un estereoisómero del mismo y una cantidad eficaz de al menos un agente veterinario adicional y puede comprender adicionalmente uno o más de un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente o farmacéuticamente aceptable.

Las siguiente lista de agentes veterinarios adicionales junto con los compuestos de la presente invención pueden usarse pretende ilustrar las posibles combinaciones. Los ejemplos de agentes veterinarios adicionales incluyen: amitraz, arilpirazoles como se indica en las publicaciones WO1998/24767 y WO2005/060749, amino acetonitrilos, antihelmínticos (por ejemplo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida (2-desoxoparahercuamida, dercuantel), parbendazol, piperazinas, pracicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel y similares), indoxacarb y derivados del mismo, avermectinas (por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbemicina, oxima de milbemicina, DEET, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, reguladores del crecimiento de insectos (por ejemplo, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno y similares), metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, espinosad y formamidinas (por ejemplo, demiditraz, amitraz y similares). En ciertos casos, combinaciones de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) con un agente o agentes veterinarios adicionales pueden dar como resultado un efecto mayor que el aditivo. Reducir la cantidad de principios activos liberados en el ambiente mientras se asegura el control eficaz del parásito siempre es deseable.

Puede ser deseable administrar un compuesto de la presente invención, estereoisómeros del mismo, solo o en una composición que comprende un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable, por ejemplo, para el fin de tratar una infección o infestación parasitaria particular o afección asociada con la misma. Está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones veterinarias, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) de acuerdo con la invención y la otra, un agente veterinario adicional, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones.

Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos usados en la misma) también pueden usarse en la preparación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención, estereoisómeros de los mismos y composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o Fórmula (XX) y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable son útiles como parasiticidas (endo y ecto parásitos) para el control y tratamiento de infecciones o infestaciones manifestadas por dicho parásito en un animal. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como un ectoparasitocida, en particular, como un acaricida e insecticida. Pueden, en particular, usarse en los campos de medicina veterinaria, cría de ganado, piscifactoría y el mantenimiento de la salud pública: contra acáridos e insectos que son parásitos en vertebrados, particularmente vertebrados de sangre caliente, incluyendo animales de compañía, ganado y aves. Los compuestos de la presente invención son también parasiticidas para peces de sangre fría. Algunos ejemplos de parásitos acáridos e insectos incluyen: garrapatas (por ejemplo, Ixodes spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Hyalomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ornithodoros spp., y similares); ácaros (por ejemplo, Demanyssus spp., Sarcoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Demodex spp., y similares); piojos masticadores y chupadores (por ejemplo, Damalinia spp., Linognathus spp., y similares); pulgas (por ejemplo, Siphonaptera spp., Ctenocephalidas spp., y similares); y moscas y mosquitos mordedores (por ejemplo, Tabanidae spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Dermatobia spp., Simuliidae spp., Ceratopogonidae spp., Psychodidae spp., y similares). En otro ejemplo, pueden tratarse ectoparásitos del orden crustáceo copépodo, más particularmente del género Lepeophtheirus (especialmente el piojo del salmón, Lepeophtheirus salmonis) y/o Caligus (por ejemplo, C. elongates, C. rogercreysii, C. teres, C. flexispina, y similares), particularmente piojos marinos, con un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, filarias, nemátodos, anquilostomas, tricocéfalos y céstodos.

Los compuestos de la presente invención y composiciones que comprenden compuestos de la presente invención junto con al menos un agente veterinario adicional son de particular valor en el control de ectoparásitos, endoparásitos e insectos que son perjudiciales para, o extienden o actúan como vectores de enfermedades en, animales. Los ectoparásitos, insectos y endoparásitos que pueden tratarse con una combinación de compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) y un agente veterinario adicional incluyen los que se han descrito anteriormente en el presente documento e incluyendo helmintos del filo platelmintos (por ejemplo, tremátodos, eucestoda y cestoda) y nematelmintos (por ejemplo, nemátodos).

Cualquiera de los compuestos de la presente invención, o una combinación adecuada de un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, con al menos un agente veterinario adicional puede administrarse directamente al animal y/o indirectamente aplicándolo al ambiente local en el que resida el animal. La administración directa incluye poner en contacto con la piel, pelo o plumas de un sujeto animal o ave el compuesto o compuestos,

por alimentación o inyectando los compuestos en el mamífero o el ave.

Los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX), estereoisómeros de los mismos y combinaciones con al menos un agente veterinario adicional, como se describe en el presente documento, son de valor para el tratamiento y control de las diversas etapas del ciclo de vida de los insectos y parásitos incluyendo etapas de huevo, ninfa, larva, juvenil y adulta.

La presente invención también se refiere a administrar un compuesto de la presente invención solo o en combinación con al menos un agente veterinario adicional y opcionalmente un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, a animales con buena salud que comprende la aplicación a dicho animal para reducir o eliminar el potencial de infección o infestación parasitaria humana de parásitos portados por el animal y para mejorar el ambiente en el que el animal y el ser humano habitan.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de argón o nitrógeno o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique otra cosa), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los objetos de cristal se secaron al horno y/o se secaron con calor. La cromatografía de cada fina analítica (TLC) se realizó usando placas con el fondo recubierto previamente con gel de sílice 60 F 254 y se eluyó con proporciones de disolvente apropiadas (v/v). Las reacciones se ensayaron por TLC o CLEM y terminaron como se determinó por el consumo del material de partida. La visualización de las placas TLC se hizo con luz UV (254 nm de longitud de onda) o con un disolvente de visualización de TLC apropiado y activado con calor. La cromatografía ultrarrápida en columna (Still y col., J. Org. Chem. 43, 2923, (1978) se realizó usando gel de sílice (RediSep Rf) o diversos sistemas de MPLC, tal como un sistema de purificación Biotage o ISCO.

Pueden usarse procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidas por un experto en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Dichas técnicas serán bien conocidos por un experto en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en columna usando absorbentes comunes, tales como gel de sílice, y cromatografía de capa fina (TLC), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Las estructuras de compuestos en los ejemplos que se indican a continuación se confirmaron por uno o más de los siguientes procedimientos: espectroscopia de resonancia magnética de protones y espectroscopia de masas. Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN ^1H) se determinaron usando un espectrómetro Bruker que funciona a una intensidad de campo de 400 megahertzios (MHz). Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (PPM, δ) campo abajo a partir de un patrón de tetrametilsilano interno. Los datos de espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Agilent con ionización química a presión atmosférica. Procedimiento: Acquity HPLC con cromatografía realizada en una columna Waters BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm) a 50 °C. La fase móvil será un gradiente binario de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) y agua (5-100 %).

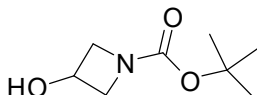
Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de Fórmula (1) o Fórmula (XX) y los intermedios descritos en el presente documento pueden someterse a diversas reacciones electrófilas, nucleófilas, radicales, organometálicas, de oxidación y reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

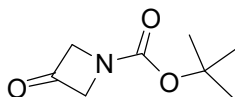
Los siguientes ejemplos proporcionan una descripción más detallada de las condiciones del procedimiento.

Preparación 1: 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



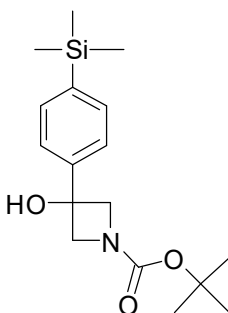
A una solución agitada fría (0 °C) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (75 g, 0,68 mol) en etanol (1300 ml) se le añadió trietilamina (208 g/280 ml, 2,05 mol) seguido de Boc_2O (164 g, 0,75 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por CG/EM de la mezcla de reacción reveló la reacción completa. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (1300 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (700 ml), agua (700 ml) y salmuera (700 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (100,8 g, rendimiento del 85 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,6 (m, 1 H), 4,2 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H).

Preparación 2: 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



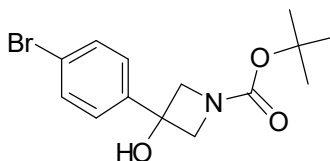
Un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termopar, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se cargó con Py-SO₃ (277 g, 1,74 mol) y DMSO (900 ml) y se enfrió a 10 °C en un baño de hielo. Se añadió TEA (177 g/244 ml, 1,74 mol). Se añadió lentamente mediante un embudo de adición una solución de 3 hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 1, 100,8 g, 0,58 mol) en DMSO (500 ml) a 10 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CG/EM de la mezcla de reacción reveló que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con salmuera (1 l). Los productos sólidos se filtraron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1,5 l) y salmuera (1,5 l), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (94 g, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,6 (s, 4 H), 1,4 (s, 9 H).

Preparación 3: 3-hidroxi-3-(4-(trimetilsilil)fenil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



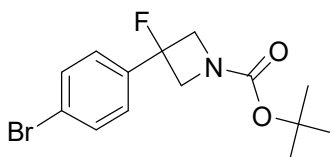
Un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termopar, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se cargó con (4-bromofenil)trimetilsilano (80,4 g, 0,35 mol), THF (600 ml), Mg (8,5 g) e I₂ (cantidad catalítica). La suspensión se calentó a reflujo a 68 °C durante 1,5 horas hasta que todo el magnesio desapareció. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadió lentamente mediante un embudo de adición una solución de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 2, 30 g, 0,17 mol) en THF (200 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 3 horas. El análisis por CL/EM indicó la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió con salmuera a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (47,4 g, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,3 (d, 2 H), 7,2 (d, 2 H), 4,0 (d, 2 H), 3,9 (d, 2 H), 2,9 (s, 1 H), 1,2 (s, 9 H), 0,0 (s, 9 H).

Preparación 4: 3-(4-bromofenil)-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 3-hidroxi-3-(4-(trimetilsilil)fenil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 3, 45 g, 0,14 mol) y KBr (25 g, 0,21 mol) en ácido acético (1 l) y MeOH (100 ml) se calentó a 60 °C durante 20 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió N-clorosuccinimida (22,4 g, 0,17 mol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. El análisis por CL/EM indicó que la reacción se había completado (solo el pico de producto). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo-agua (1 l). La mezcla se extrajo con CHCl₃ (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 3 M (2 x 600 ml), agua (600 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se lavó con éter, proporcionando el producto deseado (35 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,5 (d, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 4,2 (s, 4 H), 3,4 (s, 1 H), 1,4 (s, 9 H).

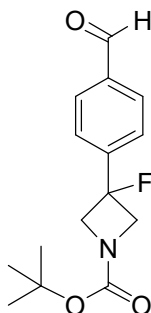
Preparación 5: 3-(4-bromofenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se enfrió 3-(4-bromofenil)-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 4, 25 g, 0,076 mol) en CH₂Cl₂

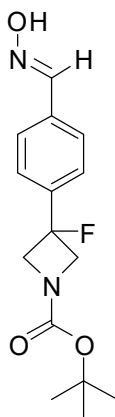
(500 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta suspensión se le añadió lentamente BAST (20,2 g, 0,09 mol) mediante un embudo de adición. La temperatura de la reacción se elevó de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CL/EM indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (500 ml) y NaOH 1 M (500 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso (2 x 700 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (24,4 g, rendimiento del 97 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,5 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H).

Preparación 6: 3-fluoro-3-(4-formilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



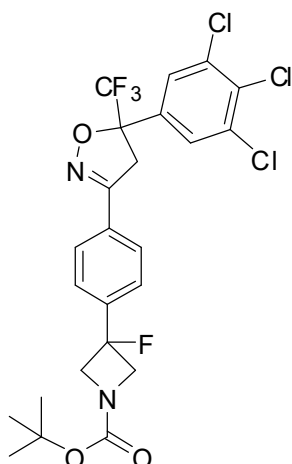
A una solución de 3-(4-bromofenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 5, 1,0 g, 3 mmol) en THF (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió lentamente $n\text{-BuLi}$ (2,1 ml de una solución 1,6 M en hexanos). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos al mismo tiempo que se le añadió DMF (0,5 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice (columna de 12 g) usando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexanos en una realización de 12 minutos. Rendimiento de 460 mg. Tiempo de reacción de CL/EM = 3,004 minutos; EM calculado para ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$) 279,127, observado 180,2 M-BOC. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,0 (s, 1 H), 8,0 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H), 4,5 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 1,6 (s, 9 H).

Preparación 7: 3-fluoro-3-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-fluoro-3-(4-formilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 6, 460 mg, 1,65 mmol) en etanol (30 ml) se le añadieron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (127 mg, 1,8 mmol) y agua (2,5 ml). La solución se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Los reactivos se concentraron al vacío para retirar el etanol. Al residuo restante se le añadió agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, proporcionando el intermedio en forma de un sólido. Rendimiento 485 mg. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,17 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 4,37-4,50 (m, 2 H), 4,28 (m, 2 H), 1,45-1,55 (m, 9 H). Tiempo de retención de CL/EM = 2,926 minutos; EM calculado para ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$) 294,13, observado 195,0 M-Boc.

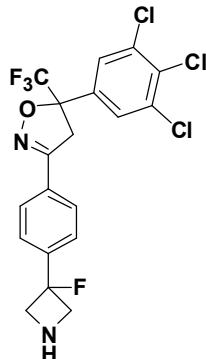
Preparación 8: 3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una solución en DMF (8 ml) de 3-fluoro-3-(4-((hidroxiimino)metil)-fenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 7, 486 mg, 1,65 mmol) se le añadió en dos porciones NCS (232 mg, 1,65 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (8 ml) y se añadió

10 1,2,3-tricloro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno (546 mg, 1,98 mmol) seguido de bicarbonato potásico (248 mg, 2,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se condensaron. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice de 40 g eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-40 %/hexanos durante 20 minutos. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron, produciendo 526 mg de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (d, 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,39-4,51 (m, 2 H), 4,24 (m 2 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 1,5 (s, 9 H).

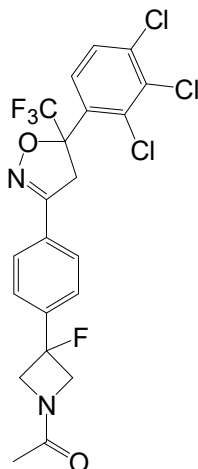
Preparación 9: 3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



15 A una solución de 250 mg de 3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 8) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante una noche a una presión positiva de nitrógeno. La reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se condensaron, produciendo 188

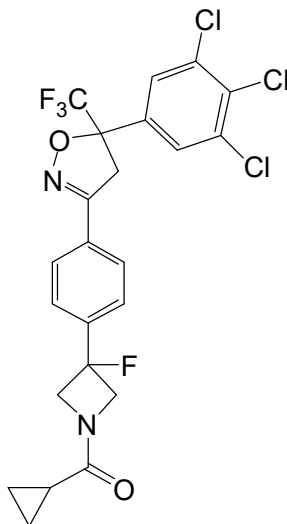
20 mg de una película. El análisis por TLC mostró muchas más puntos polares. El producto en bruto se llevó a las siguientes reacciones. EM calculado para (C₁₉H₁₃Cl₃F₄N₂O) 466,00, observado 467,9 M+H

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



5 A una solución de 3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 9, 94 mg) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió piridina (0,05 ml) seguido de cloruro de acetilo (31 mg). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml). La reacción se diluyó con 3 ml de CH₂Cl₂, se agitó durante 30 minutos y se vertió a través de un extracto de fase. La fase de CH₂Cl₂ se recogió y se concentró. El producto en bruto de la reacción se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice de 12 g eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50 %/hexanos a EtOAc al 100 %/hexanos, produciendo 90 mg del compuesto deseado en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (d, 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,71-4,31 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,01 (s, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,591 minutos; EM calculado para (C₂₁H₁₅Cl₃F₄N₂O₂) 509,714, observado 511 M+H.

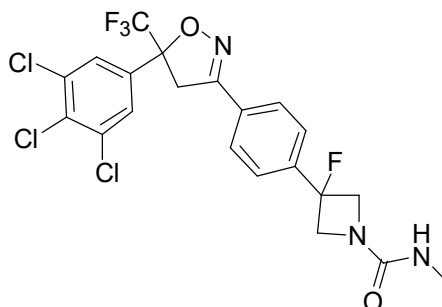
Ejemplo 2: ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona



15 A una solución del 3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 9, 94 mg) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió piridina (0,05 ml) seguido de cloruro de ciclopropancarboxilo (31 mg). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml). La reacción se diluyó con 10 ml más de CH₂Cl₂, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se pasó a través de un tubo de separación de fases. La fase de CH₂Cl₂ se recogió y se condensó. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en una columna de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20 %/hexano a EtOAc al 80 %/hexano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron. A la película resultante se le añadió Et₂O (~½ ml). La colocación del matraz a alto vacío durante una noche dio como resultado la formación del producto en forma de una espuma de color blanco (87 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,76 (d, 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,8-4,7 (m, 1 H), 4,6-4,2 (m, 3 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 1,5-1,4 (m, 1 H), 1,08 (m, 2 H), 0,86 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,710 minutos, EM calculado para (C₂₃H₁₇Cl₃F₄N₂O₂) 534,03, observado 535,0 M+H.

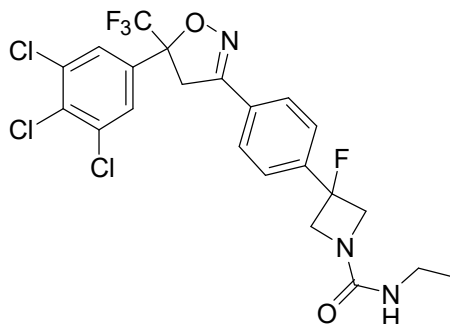
Ejemplo 3: 3-fluoro-N-metil-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il

carboxamida



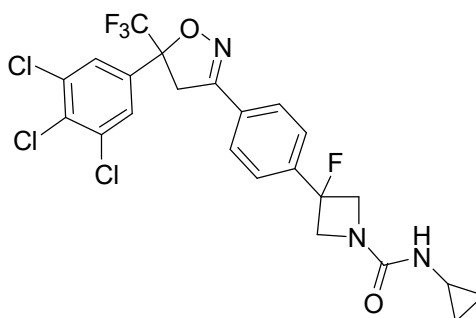
- 5 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 124 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,66 (s, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,49-4,40 (m, 2 H), 4,28-4,17 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,86 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,559 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$) 523,02, observado 524,0 M+H.

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



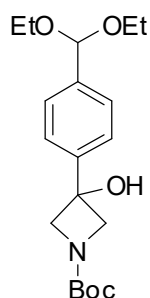
- 10 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 130 mg (96 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,66 (s, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,49-4,38 (m, 2 H), 4,27-4,15 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,638 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$) 537,04, observado 538,0 M+H.

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



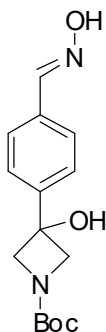
- 20 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 130 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,66 (s, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,55-4,40 (m, 3 H), 4,28-4,19 (m, 2 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 0,78 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,647 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$) 549,04, observado 550,0 M+H.

Preparación 10: 3-(4-(dióximetil)fenil)-3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



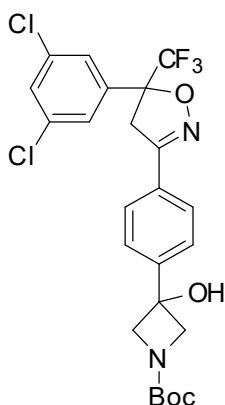
Se suspendió cloruro de cerio (71,4 g, 290 mmoles) en tetrahidrofurano (600 ml), se calentó a 65 °C durante 2,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. En un matraz separado, se disolvió 4-bromobenzaldehído dietilacetil (100 g, 386 mmoles) en tetrahidrofurano (750 ml). Se añadieron limaduras de magnesio (5,9 g, 241 mmoles) y dibromoetano (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, hasta que todo el magnesio había reaccionado. El calentamiento se retiró y la solución de Grignard se enfrió en un baño de hielo. La suspensión de cloruro de cerio/tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. La solución de Grignard se añadió en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió en porciones N-(t-butoxicarbonil)azetidina (41,3 g, 241 mmoles) disuelta en tetrahidrofurano (200 ml) y la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con una solución saturada de carbonato sódico (500 ml) y después se diluyó con acetato de etilo (2000 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, dando un aceite de color amarillo que pesaba 120 g que se purificó usando cromatografía de fase normal (600 g de una columna de SiO₂, cargada como una solución en 25 ml de diclorometano, gradiente lineal de terc-butil metil éter al 10 % en n-heptano a terc-butil metil éter al 100 % durante 60 minutos, 150 ml/minutos, fracciones de 55 ml usando el método "Threshold OR Slope"), dando un aceite de color amarillo claro con un peso de 65 g, cuya RMN sugería que era el producto de acetal deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,50 (4H), 5,50 (1H), 4,15 (2H), 4,30 (2H), 3,55 (4H), 1,50 (9H), 1,25 (6H); m/z (IEN) 252 [M+H-Boc]⁺.

Preparación 11: (E) 3-hidroxi-3-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



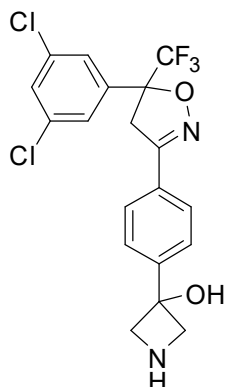
El producto de la Preparación 10 (54 g, 195 mmoles) se disolvió en metanol (800 ml) y agua (400 ml). Se añadió en porciones clorhidrato de hidroxilamina (14 g, 200 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó para retirar el exceso de metanol. El resto acuoso se extrajo con acetato de etilo (3000 ml), se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, dando un jarabe espeso de color amarillo con un peso de 49 g. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,15 (1H), 7,60 (2H), 7,50 (2H), 4,20 (4H), 1,52 (9H); m/z (IEN) 193 [M+H-Boc]⁺.

Preparación 12: 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de terc-butilo



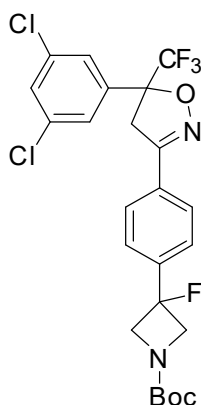
El producto de la Preparación 11 (56 g, 192 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (1000 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones N-clorosuccinimida (29,9 g, 224 mmoles). Después de 60 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato potásico (57,5 g, 575 mmoles), agua (5 ml) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (49,7 g, 192 mmoles). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (750 ml), se diluyó con acetato de etilo (1500 ml), las fases se agitaron para disolver todos los sólidos, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó, dando una suspensión (aproximadamente 1 litro en volumen). Se añadieron hexanos (1 litro), la mezcla se agitó y se filtró, dando una torta de filtro de color blanco que se lavó con a 300 ml más de hexanos y se secó en la bomba, dando un sólido de color blanco con un peso de 52 g. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ ppm: 7,80 (2H), 7,75 (2H), 7,62 (2H), 4,32 (2H), 4,05 (4H), 1,40 (9H); m/z (IEN) 449 [M+H-Boc]⁺, 547 [M-H]⁺

Preparación 13: 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



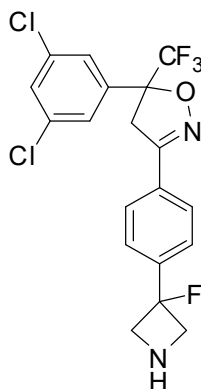
A una suspensión del producto de la Preparación 12 (52 g, 95 mmoles) en metanol (650 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (38 ml). La mezcla se calentó con agitación. A aproximadamente 50 °C, la suspensión comenzó a disolverse-formando una solución a reflujo. Después del calentamiento a reflujo durante 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida seguido de tolueno, dando un sólido de color blanco que se suspendió con tolueno (1000 ml) y se filtró a presión reducida. La torta de filtro se lavó con hexanos (500 ml) y después se secó en la estufa de vacío a 50 °C, dando un sólido de color blanco con un peso de 42 g. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ ppm: 7,80 (6H), 4,30 (4H), 4,12 (2H); m/z (IEN) 449 [M+H]⁺, 447 [M-H]⁺

Preparación 14: 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



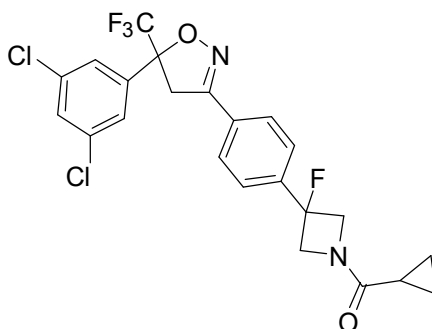
Referencia: J. Org. Chem. 2010, 75, 3401-3411. Se disolvió trifluorhidrato de trietilamina (5,3 g, 32,8 mmoles) en diclorometano (97 ml). Se añadió trietilamina (2,3 ml, 16,4 mmoles) y la solución se enfrió a -78 °C. A la mezcla enfriada se le añadieron XtalFluor-E (5,6 g, 24,6 mmoles) y después el producto de la Preparación 12 (9 g, 16,4 mmoles). Esto dio como resultado una suspensión espesa. La refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, con agitación. La suspensión se disolvió, dando una solución de color pardo claro. Después de agitar a temperatura ambiente, durante una noche, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml) y diclorometano (100 ml). Después, las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, dando un aceite de color pardo con un peso de 9 g. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (2H), 7,60 (2H), 7,55 (2H), 4,45 (2H), 4,25 (2H), 4,15 (1H), 3,70 (1H), 1,50 (9H); m/z (IEN) 451 [M+H-Boc]⁺, 549 [M-H]⁺

Preparación 15: 5-(3,5-diclorofenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



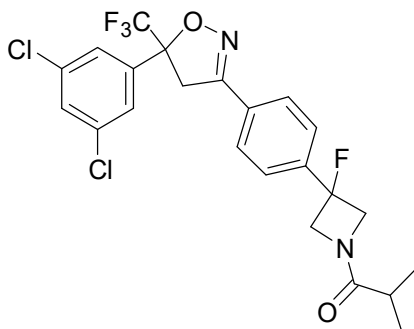
A una solución de 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 14) en metanol (10 ml) se le añadió una solución metanólica de HCl (10 ml de 1,25 M). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1,5 horas. La reacción se concentró mediante un evaporador rotatorio, produciendo un aceite viscoso. Se añadió CH₂Cl₂ y se formó un precipitado. Los volátiles se retiraron a presión reducida, produciendo 573 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,8-9,6 (s a, 2 H) 7,9-7,8 (m, 3 H), 7,75 (d, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 4,64-4,29 (m, 6 H).). Tiempo de retención de CL/EM = 3,039 minutos, EM calculado para (C₁₉H₁₄Cl₂F₄N₂O) 432,04, observado 433,0 M+H.

Ejemplo 6: ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona



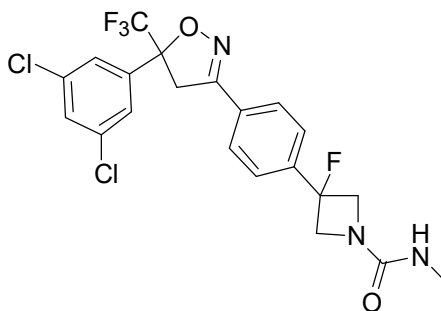
5 A una solución del 5-(3,5-diclorofenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 15, 65 mg) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietil amina (50 µl) seguido de cloruro de ciclopropancarbonilo (19 mg). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 10 añadió agua (5 ml). La reacción se diluyó con 5 ml más de CH₂Cl₂, se agitó durante 5 minutos a temp. ambiente y después se pasó a través de un tubo de separación de fases. La fase de CH₂Cl₂ se recogió y se condensó. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en una columna de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron. A la película resultante se le añadió Et₂O (~½ ml). Colocar el matraz a alto vacío durante una noche dio como resultado la formación de una espuma de color blanco. Rendimiento de 67 mg (98 %)
 15 del producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,76 (d, 2 H), 7,63-7,51 (s, 4 H), 7,45 (s, 1 H), 4,8-4,7 (m, 1 H), 4,6-4,3 (m, 3 H), 4,12 (d, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 1,6-1,4 (m, 1 H), 1,07 (m, 2 H), 0,86 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,654 minutos, EM calculado para (C₂₃H₁₈Cl₂F₄N₂O₂) 500,07, observado 501,0 M+H.

Ejemplo 7: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona



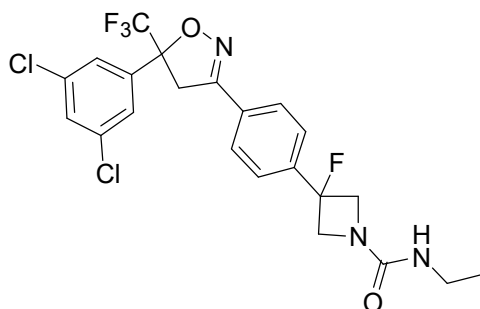
15 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutiroilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 146 mg (95 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (d, 2 H), 7,58-7,51 (m, 4 H), 7,45 (m, 1 H), 4,71-4,58 (m, 1 H), 4,56-4,32 (m, 3 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 1,22-1,14 (m, 6 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,660 minutos, EM calculado para (C₂₃H₂₀Cl₂F₄N₂O₂) 502,08, observado 503,0 M+H.
 20

Ejemplo 8: 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida



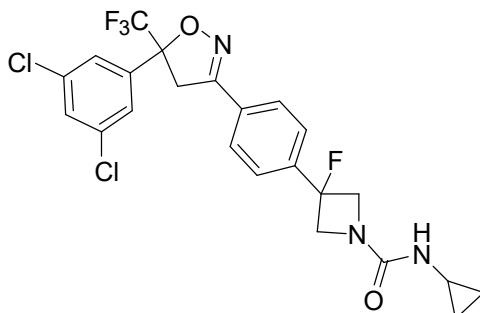
25 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 118 mg (96 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (d, 2 H), 7,61-7,51 (m, 4 H), 7,44 (m, 1 H), 4,50-4,39 (m, 2 H), 4,28-4,16 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 2,87 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 2,965 minutos, EM calculado para (C₂₁H₁₇Cl₂F₄N₃O₂) 489,06, observado 490,0 M+H.

Ejemplo 9: 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



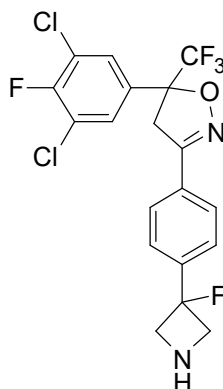
- 5 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 123 mg (97 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,59-7,50 (m, 4 H), 7,44 (m, 1 H), 4,50-4,38 (m, 2 H), 4,27-4,14 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,018 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$) 503,08, observado 504,0 M+H.

Ejemplo 10: N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida



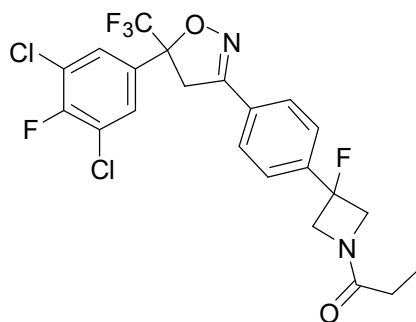
- 10 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 124 mg (96 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,58-7,51 (m, 4 H), 7,44 (m, 1 H), 4,55-4,39 (m, 3 H), 4,29-4,19 (m, 2 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 0,77 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,026 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$) 515,08, observado 516,0 M+H.

Preparación 16: 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-(3-fluoroazetidina-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



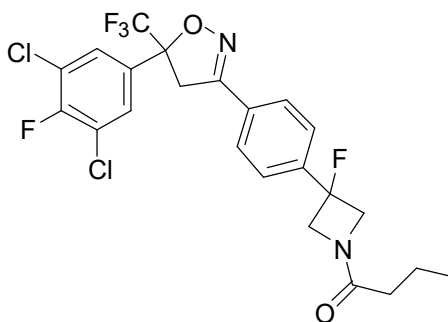
- 15 El producto se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 12, 14 y 15 usando 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,0-9,6 (s a, 2 H) 7,9-7,7 (m, 6 H), 4,68-4,24 (m, 6 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,020 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$) 450,03, observado 450,9 M+H.

- 20 Ejemplo 11: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-il)propan-1-ona



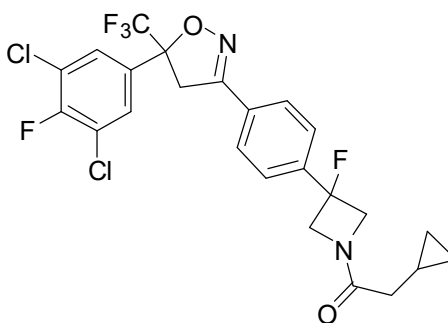
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,74 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 4,66-4,30 (m, 4 H), 2,22 (m, 1 H), 1,19 (m, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,611 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$) 506,6, observado 507,0 M+H.

Ejemplo 12: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)bután-1-ona



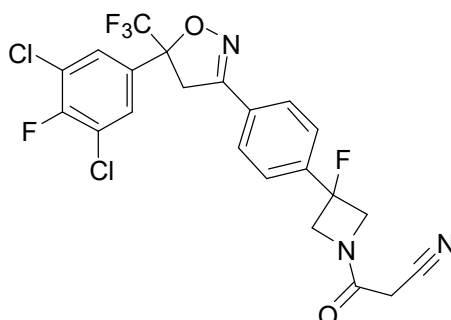
10 A una solución de ácido butírico (50 mg) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (200 mg) y después trietil amina (150 μl). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió en una porción clorhidrato de 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 16, 100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). La fase orgánica se recogió y se condensó. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en una columna de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron. A la película resultante se le añadió Et_2O ($\sim 1/2$ ml). Colocar el matraz a alto vacío durante una noche dio como resultado la formación de una espuma de color blanco. Rendimiento de 86 mg (80 %).
 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,75 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,68-4,33 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,19 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,01 (m, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,688 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$) 520,07, observado 521,0 M+H.
 20

Ejemplo 13: 2-ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanona



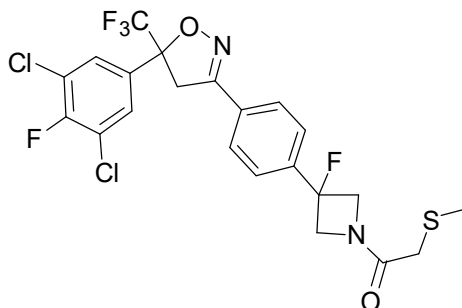
25 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando ácido ciclopropil acético en lugar de ácido butírico. Rendimiento de 73 mg (67 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,74 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 4,67-4,33 (m, 4 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,09 (m, 1 H), 0,61 (m, 2 H), 0,20 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,694 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$) 532,07, observado 533,0 M+H.

Ejemplo 14: 3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo



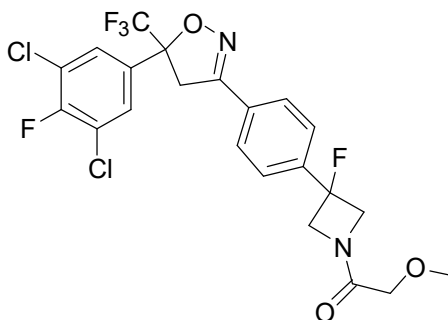
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando ácido cianoacético en lugar de ácido butírico. Rendimiento de 88 mg (55 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,79 (m, 1 H), 4,71-4,40 (m, 3 H), 4,11 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,40 (s, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,533 minutos, EM calculado para (C₂₂H₁₄Cl₂F₅N₃O₂) 517,04, observado 539,9 M+H+Na⁺.

Ejemplo 15: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltilo)etanona



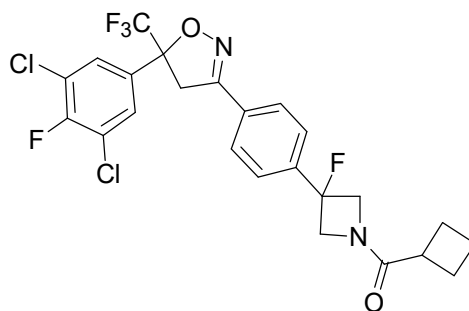
10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando ácido 2-(metiltilo)acético en lugar de ácido butírico. Rendimiento de 208 mg (94 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,72 (m, 1 H), 4,61-4,34 (m, 3 H), 4,11 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,15 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,637 minutos, EM calculado para (C₂₂H₁₇Cl₂F₅N₂O₂S) 538,03, observado 538,9 M+H⁺.

Ejemplo 16: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metoxietanona



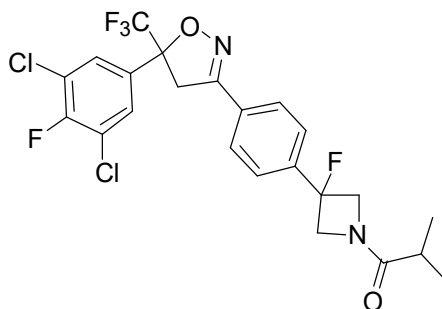
20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de metoxi acetilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 114 mg (88 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 4,82-4,68 (m, 1 H), 4,66-4,34 (m, 3 H), 4,15-4,04 (m, 3 H), 3,71 (d, 1 H), 3,42 (s, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,543 minutos, EM calculado para (C₂₂H₁₇Cl₂F₅N₂O₃) 522,05, observado 523,0 M+H.

25 **Ejemplo 17:** ciclobutil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona



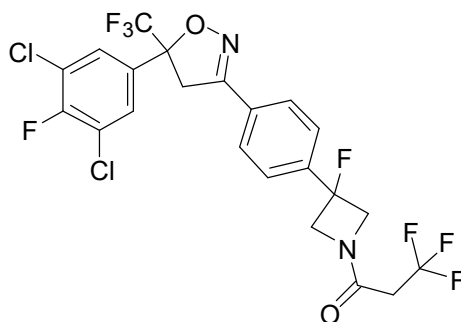
- 5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de ciclobutanocarbonilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 115 mg (88 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (d, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 4,59-4,26 (m, 4 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,38 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 2,07-1,87 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,743 minutos, EM calculado para (C₂₄H₁₉Cl₂F₅N₂O₂) 532,07, observado 533,0 M+H.

Ejemplo 18: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona



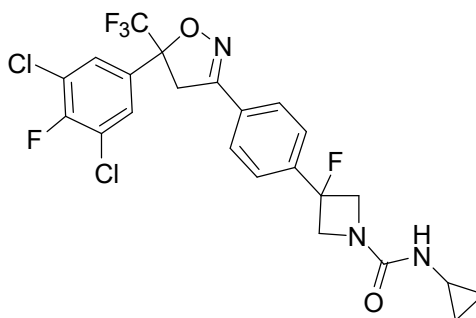
- 10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutiroilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 166 mg (90 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 4,70-4,29 (m, 4 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 1,17 (m, 6 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,685 minutos, EM calculado para (C₂₃H₁₉Cl₂F₅N₂O₂) 520,07, observado 521,0 M+H.

- 15 Ejemplo 19: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona



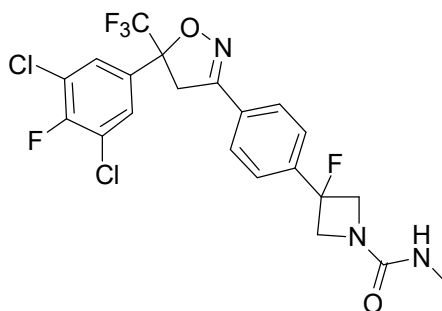
- 20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento de 96 mg (70 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 4,76-4,65 (m, 1 H), 4,61-4,38 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,09 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,712 minutos, EM calculado para (C₂₂H₁₄Cl₂F₈N₂O₂) 560,03, observado 561,0 M+H.

Ejemplo 20: N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida

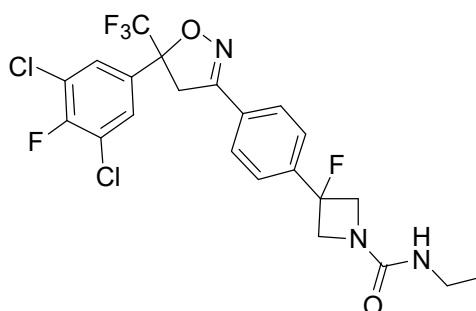


- 5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 126 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,56-4,39 (m, 3 H), 4,29-4,18 (m, 2 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 0,78 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,233 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$) 533,07, observado 534,0 M+H.

Ejemplo 21: 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida

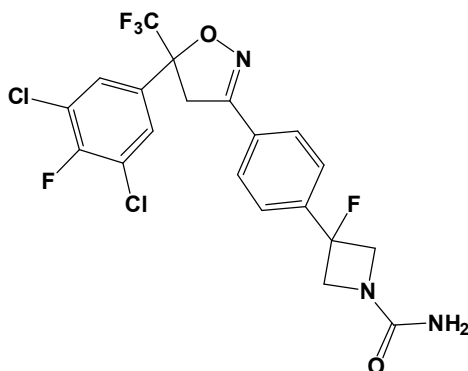


- 10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 44 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2 H), 7,59-7,53 (m, 4 H), 4,45 (d, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 4,21 (d, 1 H), 4,24-4,17 (m, 3 H), 4,08 (d, 1 H), 3,68 (d, 1 H), 2,83 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,001 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$) 507, observado 508 M+H.
- 15 Ejemplo 22: 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



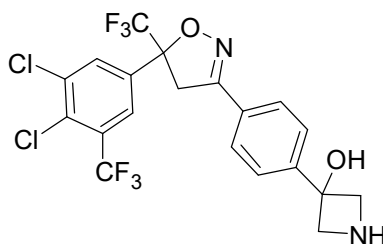
- 20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 44 mg (91 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2 H), 7,59-7,53 (m, 4 H), 4,44 (d, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,24-4,17 (m, 3 H), 4,08 (d, 1 H), 3,68 (d, 1 H), 3,33-3,26 (m, 2 H), 1,16 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,531 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$) 521, observado 522 M+H.

Ejemplo 23: 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



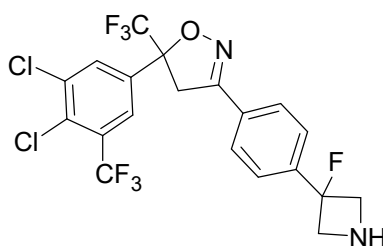
5 Se añadió trietilamina (0,070 ml, 0,492 mmol) a una suspensión de sal clorhidrato de azetidina (Preparación 16, 0,200 g, 0,410 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Posteriormente, se añadió isocianato de trimetilsililo (0,308 ml, 2,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄ anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo un sólido de color blanquecino. El residuo se purificó por cromatografía [sistema Teledyne Isco CombiFlash Rf, cartucho de 24 g de gel de sílice RediSep Rf, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-MeOH (95:5) durante un gradiente de elución de 10 CV], proporcionando el compuesto deseado purificado en forma de un sólido de color blanco (0,089 g, 44 %). T_r de CL/EM = 3,378 minutos, m/z 494 [M+H]⁺

Preparación 17: 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-3-ol



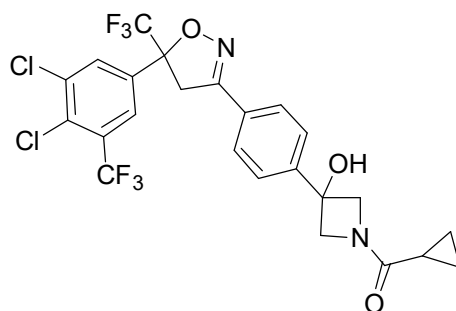
Se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 12 y la Preparación 13 usando 1,2-dicloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno.

15 Preparación 18: 5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoroazetidina-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol.



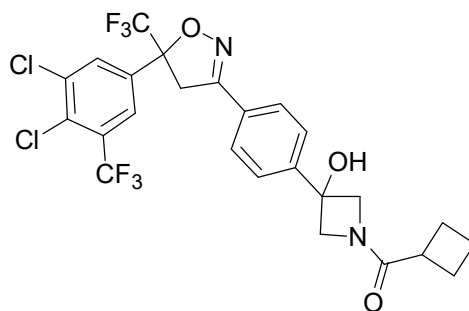
20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 12, 14 y 15 usando 1,2-dicloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 8,20 (1H), 7,93 (1H), 7,86 (2H), 7,75 (2H), 4,62-4,36 (6H); m/z (CI) 501 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24: ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxi)azetidina-1-il)metanona



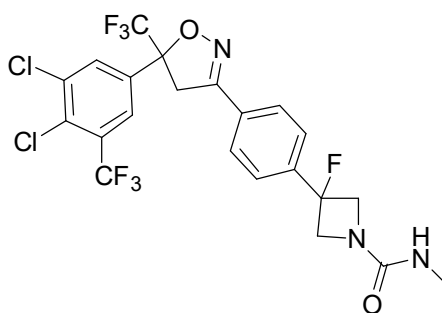
- 5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 17 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de ciclopropilcarboxilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 112 mg (88 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 4,51 (m, 2 H), 4,29 (m, 2 H), 4,16 (d, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 1,47 (m, 1 H), 1,01 (m, 2 H), 0,82 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,564 minutos, EM calculado para (C₂₄H₁₈Cl₂F₆N₂O₃) 566,06, observado 567,0 M+H.

Ejemplo 25: ciclobutil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)metanona



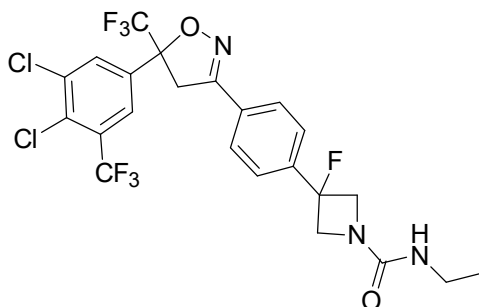
- 10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 17 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de ciclobutanocarbonilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 111 mg (85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 4,37-4,21 (m, 4 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,33 (m, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 2,06-1,83 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,650 minutos, EM calculado para (C₂₅H₂₀Cl₂F₆N₂O₃) 580,08, observado 581,0 M+H.

- 15 Ejemplo 26: 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilacetidin-1-carboxamida



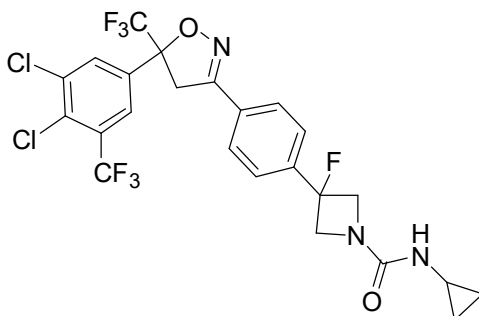
- 20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 18 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 132 mg (94 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,50-4,39 (m, 2 H), 4,28-4,11 (m, 4 H), 3,72 (d, 1 H), 2,86 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,090 minutos, EM calculado para (C₂₂H₁₆Cl₂F₇N₃O₂) 557,05, observado 558,0 M+H.

Ejemplo 27: 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



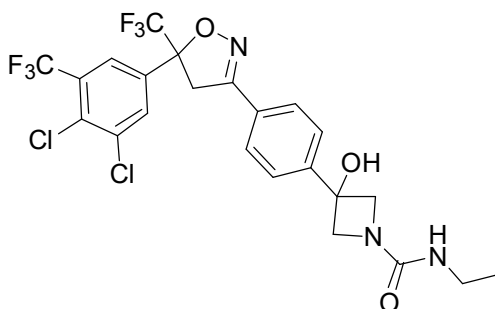
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 18 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 141 mg (98 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,49-4,38 (m, 2 H), 4,27-4,11 (m, 4 H), 3,72 (d, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,133 minutos, EM calculado para (C₂₃H₁₈Cl₂F₇N₃O₂) 571,01, observado 572,0 M+H.

10 **Ejemplo 28:** N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



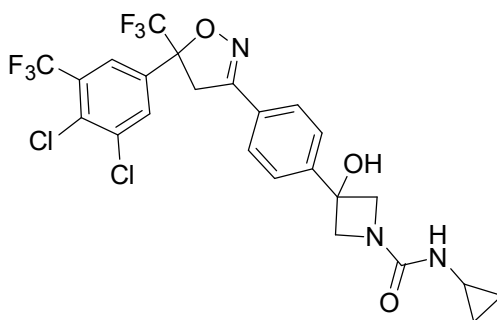
15 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 18 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 142 mg (97 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,55-4,38 (m, 3 H), 4,29-4,19 (m, 2 H), 4,16 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 0,78 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,152 minutos, EM calculado para (C₂₄H₁₈Cl₂F₇N₃O₂) 583,07, observado 584,0 M+H.

Ejemplo 29: 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiacetidín-1-carboxamida



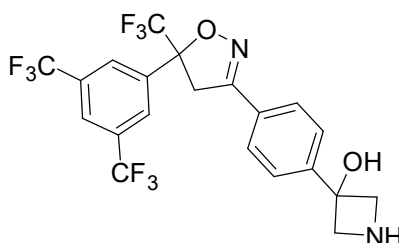
20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 17 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 50 mg (94 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 4,21-4,11 (m, 6 H), 3,90 (s, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,26 (c, 2H), 1,13 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,179 minutos, EM calculado para (C₂₃H₁₉Cl₂F₆N₃O₃) 569, observado 570 M+H.

25 **Ejemplo 30:** N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiacetidín-1-carboxamida



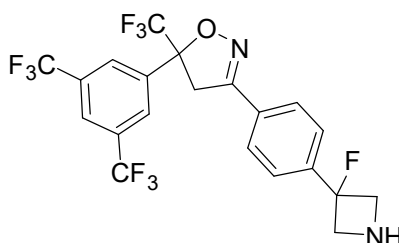
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 17 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 51 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,94 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 4,49 (s, 1 H) 4,23-4,18 (m, 4 H), 4,13 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,3,8 (s, 1 H), 2,63-2,59 (m, 1 H), 0,76-0,72 (m, 2 H), 0,53-0,49 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,481 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$) 581, observado 582 M+H.

Preparación 19: 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



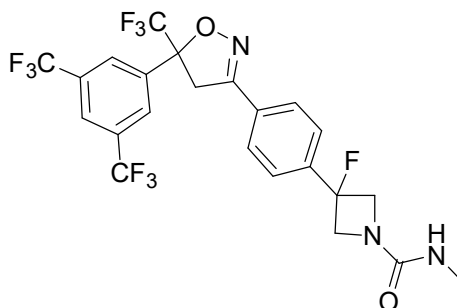
10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 12 y la Preparación 13 usando 1,3-bis(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno.

Preparación 20: 5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol.



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 12, 14 y 15 usando 1,3-bis(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 8,36 (1H), 8,22 (2H), 7,87 (2H), 7,76 (2H), 4,62-4,42 (6H); m/z (CI) 501 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

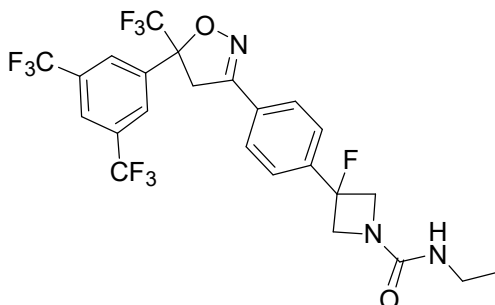
Ejemplo 31: 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida



20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 20 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 131 mg (94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,10 (s, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,50-4,39 (m, 2 H), 4,28-4,17 (m, 4 H), 3,76 (d, 1 H), 2,86 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,015 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$) 557,12,

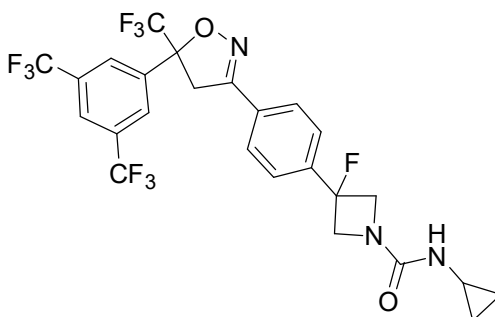
observado 558,0 M+H.

Ejemplo 32: 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



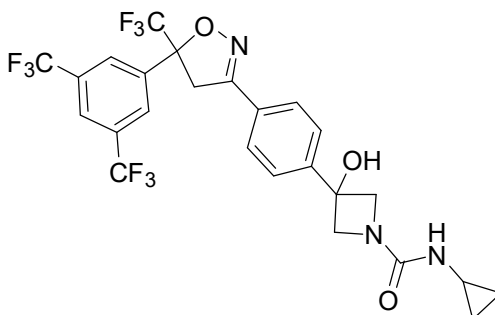
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 20 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 131 mg (92 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,10 (s, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,50-4,39 (m, 2 H), 4,27-4,16 (m, 4 H), 3,76 (d, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,089 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$) 571,13, observado 572,0 M+H.

10 **Ejemplo 33:** 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



15 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 20 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 141 mg (96 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,10 (s, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,55-4,39 (m, 3 H), 4,28-4,18 (m, 3 H), 3,77 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 0,78 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,086 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$) 583,13, observado 584,0 M+H.

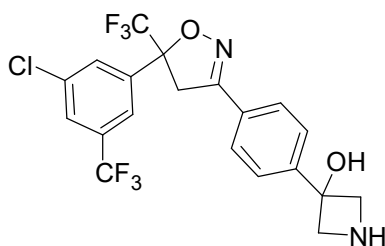
Ejemplo 34: 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-hidroxiazetidín-1-carboxamida



20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 19 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 119 mg (89 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,10 (s, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,64 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H), 4,28-4,16 (m, 6 H), 3,77 (d, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 0,74 (m, 2 H), 0,52 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 2,989 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3$) 581,14, observado 582,0 M+H.

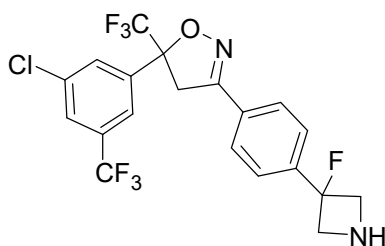
25

Preparación 21: 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



Se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 12 y la Preparación 13 usando 1-cloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno.

Preparación 22: 5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol.

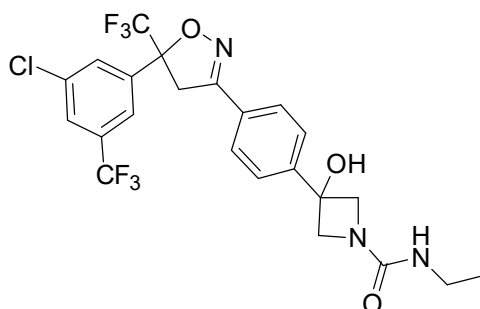


5

Se preparó de acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 12, 14 y 15 usando 1-cloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. . RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 8,10 (1H), 7,99 (1H), 7,87-7,85 (3H), 7,75 (2H), 4,62-4,37 (6H); m/z (Cl) 467 ([M+H] $^+$).

Ejemplo 35: 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida

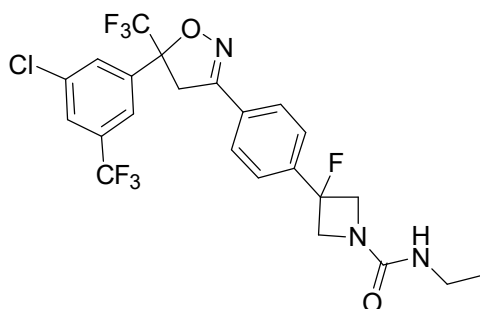
10



El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 21 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 121 mg (90 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,84 (s, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,74-7,68 (m, 3 H), 7,66-7,62 (m, 2 H), 4,22-4,13 (m, 6 H), 3,74 (d, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 1,16 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,312 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_3$) 535,11, observado 536,0 M+H.

15

Ejemplo 36: 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroacetidin-1-carboxamida

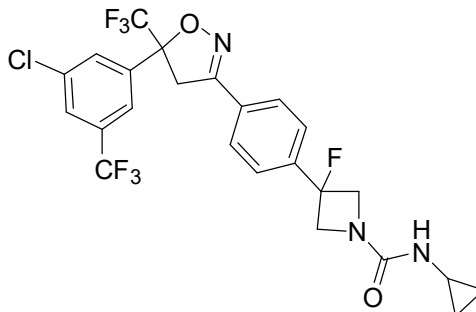


El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 22 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 133 mg (99 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,84 (s, 1 H), 7,79-7,68 (m, 4 H), 7,57 (d, 2 H), 4,49-4,38 (m, 2 H), 4,27-4,12 (m, 4 H), 3,74 (d, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,571 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_7\text{N}_3\text{O}_2$) 537,11,

20

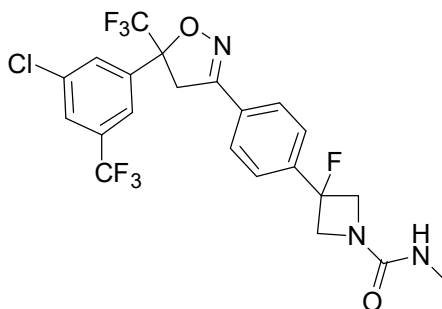
observado 538,0 M+H.

Ejemplo 37: 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida



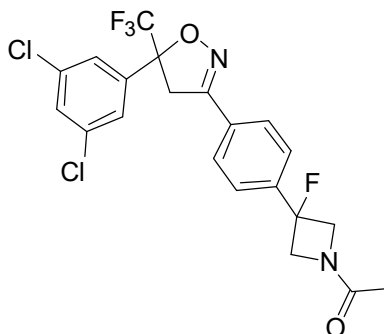
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 22 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 131 mg (95 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1 H), 7,79-7,68 (m, 4 H), 7,56 (d, 2 H), 4,55-4,39 (m, 3 H), 4,29-4,20 (m, 2 H), 4,16 (d, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 0,78 (m, 2 H), 0,55 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,574 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_7\text{N}_3\text{O}_2$) 549,11, observado 550,0 M+H.

10 **Ejemplo 38:** 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida



15 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 22 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. Rendimiento de 126 mg (96 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1 H), 7,79-7,68 (m, 4 H), 7,57 (d, 2 H), 4,50-4,39 (m, 2 H), 4,28-4,12 (m, 4 H), 3,74 (d, 1 H), 2,86 (d, 3 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,487 minutos, EM calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_7\text{N}_3\text{O}_2$) 523,09, observado 524,0 M+H.

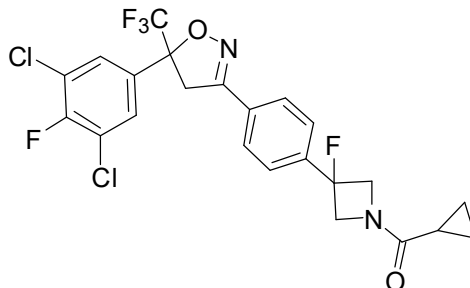
Ejemplo 39: 1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanol



20 A una solución de 5-(3,5-diclorofenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 15, 200 mg, 0,462 mMol) en diclorometano (3 ml) se le añadió trietilamina (0,192 ml) seguido de anhídrido acético (50,2 μl). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con agua y se dejó en agitación durante 10 minutos. La mezcla se pasó a través de un separador de fases ISCO. Se vertió una corriente de nitrógeno sobre los productos orgánicos y después se colocaron a alto vacío para formar una espuma de color blanco de 200 mg (rendimiento del 91 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 2,01 (s, 3 H) 3,73 (d, 1 H) 3,92 (cd, 1 H) 4,12 (d, 1 H) 4,32-4,56 (m, 3 H) 4,59-4,70 (m, 1 H) 7,46 (t, 1 H) 7,52-7,59 (m, 4 H) 7,76 (d, 2 H), Tiempo de retención de CL/EM = 3,510 min; EM calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) 474,052, observado

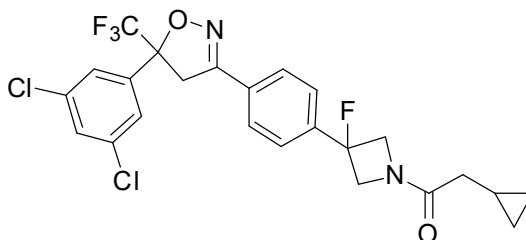
475,0 M+H.

Ejemplo 40: ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona



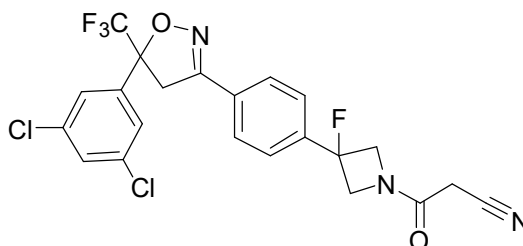
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando isocianato de ciclopropilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Rendimiento: 87 % de un sólido vítreo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,85 (t, Hz, 2 H) 1,06 (dd, 2 H) 1,42-1,51 (m, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 4,11 (d, 1 H) 4,28-4,82 (m, 4 H) 7,53-7,64 (m, 4 H) 7,75 (d, 2 H) Tiempo de retención de CL/EM = 3,675 minutos; EM calculado para (C₂₃H₁₇Cl₂F₅N₂O₂) 518,059, observado 519 M+H.

10 Ejemplo 41: 2-Ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)jetanona



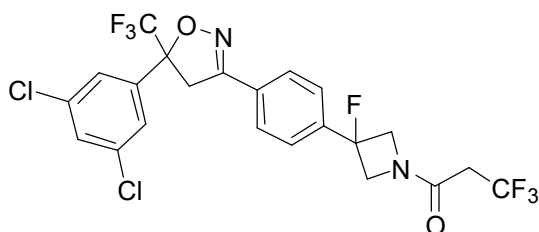
15 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando ácido 2-ciclopropilacético en lugar de ácido butírico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -0,04-0,04 (m, 2 H) 0,41 (d, 2 H) 0,86-0,92 (m, 1 H) 1,95 (d, 2 H) 3,51 (d, 1 H) 3,90 (d, 1 H) 4,12-4,46 (m, 4 H) 7,24 (t, 1 H) 7,30-7,37 (m, 4 H) 7,54 (d, 2 H), Tiempo de retención de CL/EM = 3,682 minutos; EM calculado para (C₂₄H₂₀Cl₂F₄N₂O₂) 514,084, observado 515,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: 3-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo



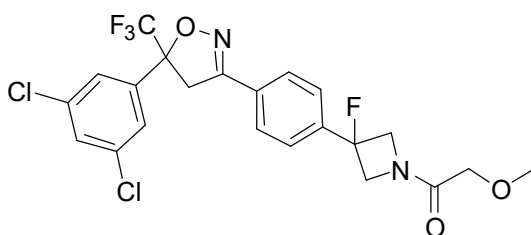
20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando ácido 2-cianoacético en lugar de ácido butírico, proporcionando un sólido vítreo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,41 (s, 1 H) 3,73 (d, 1 H) 4,12 (d, 1 H) 4,41-4,72 (m, 4 H) 4,76-4,86 (m, 1 H) 7,46 (t, 1 H) 7,54-7,58 (m, 4 H) 7,78 (d, 2 H); EM calculado para (C₂₂H₁₅Cl₂F₄N₃O₂) 499,048, observado 500,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 43: 1-(3-(4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona



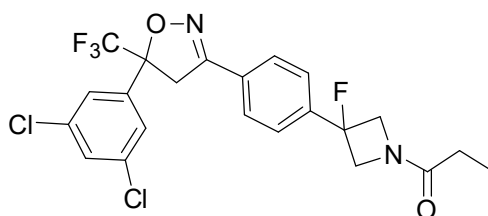
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,09 (c, 2 H) 3,64 (d, 1 H) 4,10 (d, 1 H) 4,39-4,63 (m, 4 H) 7,37 (t, 1 H) 7,44-7,46 (m, 4 H) 7,76 (d, 2 H); EM calculado para (C₂₂H₁₅Cl₂F₇N₂O₂) 543,266, observado 544,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metoxietanona



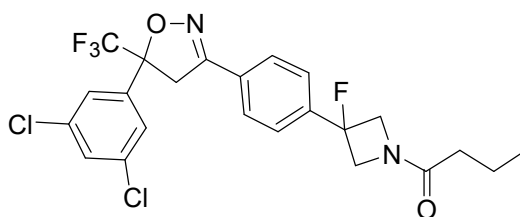
10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de 2-metoxiacetilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo, proporcionando un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,44 (s, 3 H) 3,73 (d, 1 H) 4,09-4,14 (m, 3 H) 4,37-4,63 (m, 3 H) 4,65-4,85 (m, 1 H) 7,43-7,49 (m, 1 H) 7,51-7,60 (m, 4 H) 7,76 (d, 2 H); EM calculado para (C₂₂H₁₈Cl₂F₄N₃O₃) 505,295, observado m/z (IEN) 506,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 45: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)propan-1-ona



20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo, proporcionando un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,14-1,25 (m, 3 H) 2,24 (m, 2 H) 3,73 (d, 1 H) 4,11 (d, 1 H) 4,32-4,67 (m, 4 H) 7,46 (t, 1 H) 7,52-7,60 (m, 4 H) 7,76 (d, 2 H); EM calculado para (C₂₂H₁₈Cl₂F₄N₂O₂) 489,296, observado m/z (IEN) 490,0 [M+H]⁺.

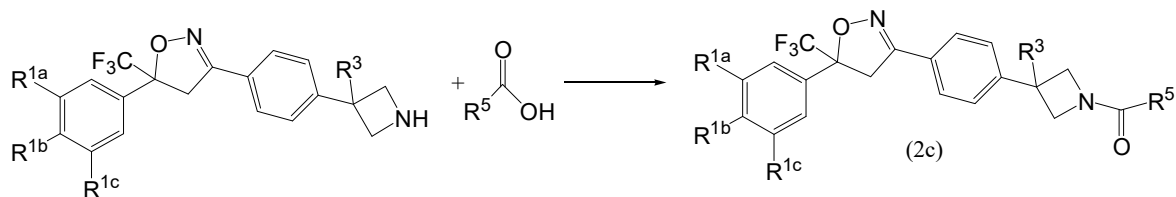
Ejemplo 46: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)butan-1-ona



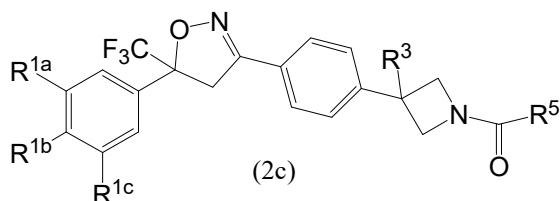
25 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando cloruro de butirilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo, proporcionando un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,01 (t, 3 H) 1,73 (m, 2 H) 2,19 (m, 2 H) 3,73 (d, 1 H) 4,11 (d, 1 H) 4,33-4,66 (m, 4 H) 7,46 (t, 1 H) 7,53-7,58 (m, 4 H) 7,76 (d, 2 H); EM calculado para (C₂₃H₂₀Cl₂F₄N₂O₂) 503,323, observado m/z (IEN) 503,0 [M+H]⁺.

Ejemplos 47-82

Los Ejemplos en la Tabla 1 que se indica a continuación se prepararon en las siguientes condiciones



5 La isoxazolin fenil azetidina (0,05 mmol) se disolvió en dimetil formamida (0,5 ml). Ésta se añadió al respectivo ácido
 10 (0,2 mmol) seguido de una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,10 mmol) en dimetil formamida (0,5 ml) y Et₃N (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. (Waters, Gemini NX C18 21 x 100 mm 5 μm, fase móvil A = TFA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B = acetonitrilo, gradiente lineal al 30 % de B al 100 % en 8 minutos, mantenimiento durante 1 minuto, 20 ml/minuto, picos recogidos por masa). Los tiempos de retención (TR) indicados a continuación se obtuvieron con el siguiente procedimiento analítico: Agilent 1200, Columna = Gemini NX C18 4,6 x 50 mm 3 μm, fase móvil A = TFA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B = acetonitrilo, gradiente lineal al 30 % de B al 100 % en 5 minutos, mantenimiento durante 1 minuto, 1,5 ml/minuto.

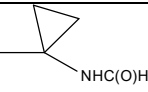

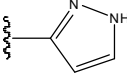
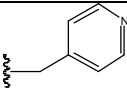
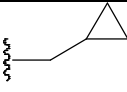
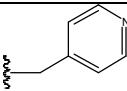


15

Tabla 1

Ejemplo N°	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	R ⁵	m/z (IEN) [M+H] ⁺	TR (minutos)
47	CF ₃	H	CF ₃	F	ciclobutilo	583	4,66
48	CF ₃	H	CF ₃	F	ciclopropilo	569	4,45
49	CF ₃	H	CF ₃	F	isopropilo	571	4,55
50	CF ₃	H	Cl	F	propilo	538	4,55
51	CF ₃	H	Cl	F	etilo	524	4,34
52	CF ₃	H	Cl	F	metilo	510	4,07
53	CF ₃	H	Cl	F	-CH ₂ CN	535	4,21
54	Cl	H	Cl	F		517	3,98
55	Cl	F	Cl	F		535	4,04
56	Cl	Cl	Cl	F	-CH ₂ OCH ₃	539	4,43
57	Cl	Cl	CF ₃	OH	isopropilo	569	8,75
58	Cl	Cl	CF ₃	OH	propilo	569	8,77
59	CF ₃	H	CF ₃	F		583	4,55

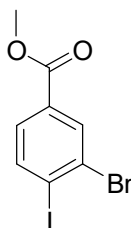
(continuación)

Ejemplo N°	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	R ⁵	m/z (IEN) [M+H] ⁺	TR (minutos)
Ejemplo N°	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	R ⁵	m/z (IEN) [M+H] ⁺	TR (minutos)
60	CF ₃	H	CF ₃	F	-CH ₂ OH	559	3,83
61	CF ₃	H	Cl	F	-CH ₂ SCH ₃	556	4,44
62	CF ₃	H	Cl	F	ciclobutilo	550	4,66
63	CF ₃	Cl	Cl	F	-CH ₂ C(O)NH ₂	586	5,15
64	Cl	F	Cl	F		562	3,71
65	Cl	Cl	Cl	F		551	4,29
66	Cl	H	Cl	F	isobutilo	517	9,61
67	Cl	Cl	Cl	F	-CH ₂ SCH ₃	555	9,59
68	Cl	F	Cl	OH	etilo	505	7,76
69	CF ₃	H	Cl	F	ciclopropilo	536	4,44
70	Cl	F	Cl	F		545	4,03
71	CF ₃	H	CF ₃	F		620	2,75
72	CF ₃	H	Cl	F		550	4,53
73	CF ₃	Cl	Cl	F	etilo	557	7,31
74	CF ₃	Cl	Cl	F	ciclopropilo	569	7,58
75	CF ₃	Cl	Cl	F	metilo	543	6,67
76	CF ₃	Cl	Cl	F	isopropilo	571	7,84
77	CF ₃	Cl	Cl	F	-CH ₂ CN	568	6,72
78	Cl	Cl	Cl	F		572	7,40
79	CF ₃	H	CF ₃	F	etilo	557	4,36
80	CF ₃	Cl	Cl	F	ciclopentilo	597	8,66
81	CF ₃	Cl	Cl	F	-CH ₂ SCH ₃	589	7,56
82	Cl	F	Cl	OH	ciclopropil	517	8

~~~~~ es el punto de unión, TR = tiempo de retención

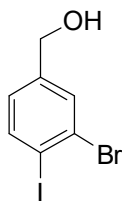
Los siguientes nombres de la IUPAC para los Ejemplos (47-82) de la Tabla 1 incluyen: 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (47); 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (48); 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (49); 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (50); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (51); 3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (52); 3-[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo (53); 1-[(3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol (54); 1-[(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol (55); 3-[4-(3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (56); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-1-isobutirilazetidín-3-ol (57); 1-butiril-3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-3-ol (58); 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (59); 2-[3-(4-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetanol (60); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidín-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (61); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (62); 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanamida (63); 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanamida (64); 1-[(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol (65); 5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-{3-fluoro-1-(3-metilbutanoil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (66); 3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidín-3-il}fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (67); 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-1-propionilazetidín-3-ol (68); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (69); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (70); 4-[2-[3-(4-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil]piridina (71); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (72); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (73); 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (74); 3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (75); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (76); 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo (77); 4-[(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-il)carbonil]piridina (78); 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (79); 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (80); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]azetidín-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (81); y 1-(ciclopropilcarbonil)-3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidín-3-ol (82).

Preparación 23: 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo



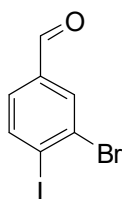
Una solución de éster metílico del ácido 4-amino-3-bromo-benzoico (5,0 g, 22,0 mmol de Aldrich) en acetona (35 ml) se trató con HCl 6 M (35 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con NaNO<sub>2</sub> (1,84 g, 26,1 mmol) disuelto en 10 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas a 0 °C, la reacción se trató lentamente con yoduro potásico (5,47 g, 32,6 mmol) disuelto en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna de 80 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 20:80 de EtOAc:heptano, proporcionando el intermedio (4,1 g, 55 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (1H), 7,98 (1H), 7,64 (1H), 3,94 (3H).

Preparación 24: (3-bromo-4-yodofenil)metanol



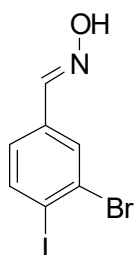
- 5 Una solución de 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo (Preparación 23, 4,3 g, 12,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfrió, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, a -78 °C. A la solución se le añadió lentamente DIBAL-H, que se agitó a -78 °C durante 45 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M (40 ml) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con más cantidad de agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, proporcionando el intermedio (3,2 g, 82 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,85 (1H), 7,67 (1H), 7,02 (1H), 4,65 (2H), 1,76 (1H, OH).

Preparación 25: 3-bromo-4-yodobenzaldehído



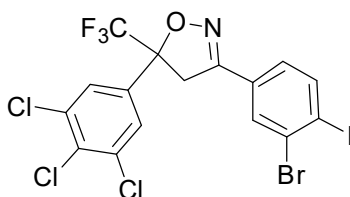
- 10 Una solución de (3-bromo-4-yodofenil)metanol (Preparación 24, 3,1 g, 9,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/agua (2:1, 225 ml) se trató con NaHCO<sub>3</sub> (915 mg, 10,9 mmol), NaBr (1060 mg, 10,2 mmol) y un radical libre de TEMPO (40 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de NaOCl (0,8 ml, acuosa al 10 %). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 30 min, el análisis por TLC mostró aproximadamente una conversión del 50 % a un punto menos polar. La secuencia se repitió usando el mismo equivalente de reactivos. El análisis por TLC a 25:75 de EtOAc:heptano todavía mostraba material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se separó y la fase orgánica se trató con 1,0 x peryodinano de Dess-Martin (2,1 g, 4,9 mmol) mientras se agitaba. Después de 10 minutos, el análisis por TLC mostró la conversión completa a un punto menos polar. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, dando un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna de 80 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 50:50 de EtOAc/heptano, dando el intermedio (2,7 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9,94 (1H), 8,10 (2H), 7,50 (1H).
- 15
- 20

Preparación 26: (E/Z)-3-bromo-4-yodobenzaldehído oxima



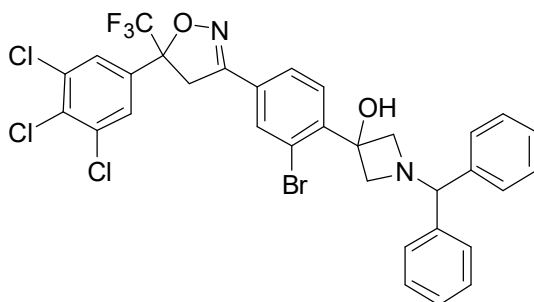
- 25 A una solución de 3-bromo-4-yodobenzaldehído (Preparación 25, 1000 mg, 3,2 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadieron NH<sub>2</sub>OH.HCl (345 mg, 4,8 mmol) y agua (10 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora y después se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar EtOH. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, proporcionando el intermedio (1035 mg, 98 %) en forma de un vidrio. M/z (CI) = 326 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 Preparación 27: 3-(3-bromo-4-yodofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



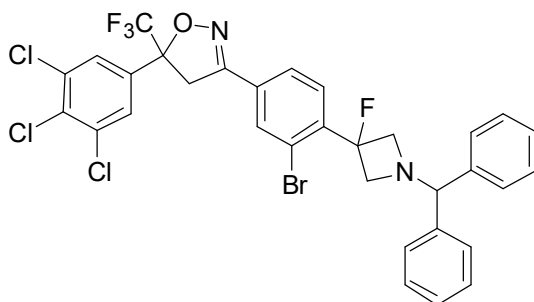
5 A una solución en DMF (25 ml) de (E/Z)-3-bromo-4-yodobenzaldehído oxima (1000 mg, 3,1 mmol) se le añadió en porciones NCS (Preparación 26, 500 mg, 3,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis TLC a 50:50 de EtOAc:heptano mostró un punto ligeramente menos polar, sin material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, dando el intermedio de clorooxima (1056 mg, 96 %) en forma de un sólido. Después, a una solución de acetato de etilo (70 ml) de la clorooxima (1000 mg, 2,8 mmol) y 1,2,3-tricloro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benzeno (765 mg, 2,8 mmol) se le añadió bicarbonato potásico (310 mg, 3,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante al menos 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna de 80 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 20:80 de EtOAc:heptano, proporcionando el intermedio (1,53 g, 92 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,95 (1H), 7,88 (1H), 7,65 (2H), 7,33 (1H), 4,07 (1H), 3,67 (1H).

Preparación 28: 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



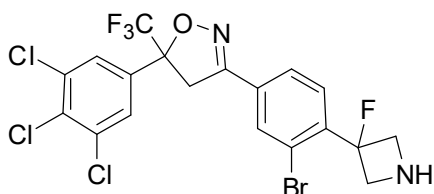
15 En un matraz secado al horno que contenía 3-(3-bromo-4-yodofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 27, 1000 mg, 1,67 mmol) en THF (25 ml) a -40 °C se le añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (1,7 ml de una solución 2,0 M). La reacción se agitó a aprox. -40 °C durante 1,5 en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente 1-benzhidrilazetidín-3-ona (520 mg en 4 ml de THF). La reacción se agitó a -40 °C durante 30 minutos más y se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna de 40 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 60:40 de EtOAc:heptano, recogiendo el intermedio (615 mg, 52 %) en forma de un vidrio. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (1H), 7,66-7,63 (3H), 7,45 (4H), 7,36-7,21 (7H), 4,39 (1H), 4,07 (1H), 3,73-3,58 (5H), 3,06 (1H); m/z (Cl) 711 ([M+H]<sup>+</sup>).

25 Preparación 29: 3-(4-(1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)-3-bromofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



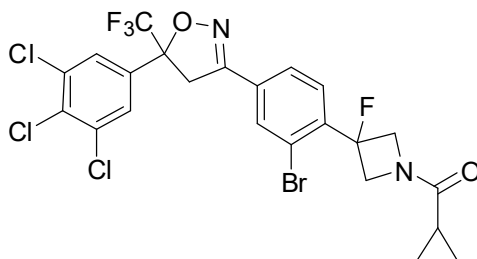
30 Se disolvieron trifluorhidrato de trietilamina (0,3 ml, 1,7 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,8 ml) en diclorometano (30 ml) y se enfriaron a -78 °C. A la mezcla enfriada se le añadió XtalFluor-E (310 mg, 1,4 mmol) y después 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol (Preparación 28, 600 mg, 0,8 mmol). La refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna de 40g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 20:80 de EtOAc:heptano, proporcionando el intermedio (523 mg, 87 %) en forma de un vidrio. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,90 (1H), 7,69-7,66 (3H), 7,47-7,21 (11H), 4,46 (1H), 4,08 (1H), 3,90-3,66 (5H); m/z (Cl) 713 ([M+H]<sup>+</sup>).

Preparación 30: 3-(3-bromo-4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



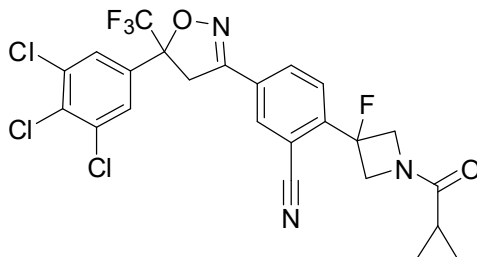
A una solución de 3-(4-(1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)-3-bromofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 29, 515 mg, 0,76 mmol) en MeCN/DCM (5:1, 60 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (275  $\mu$ l, 2,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH anhidro (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió, se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió éter dietílico. El precipitado resultante se filtró, se aclaró con éter dietílico y se secó al aire, proporcionando el intermedio (365 mg, 87 %) en forma de un sólido. m/z (Cl) 713 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 83:** 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il(ciclopropil)metanona



Se preparó a partir del compuesto de la Preparación 30, de acuerdo con el método del Ejemplo 6. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,98 (1H), 7,71 (1H), 7,66 (2H), 7,53 (1H), 4,96-4,46 (4H), 4,09 (1H), 3,70 (1H), 1,49 (1H), 1,11-0,77 (4H); m/z (Cl) 615 ([M+H]<sup>+</sup>).

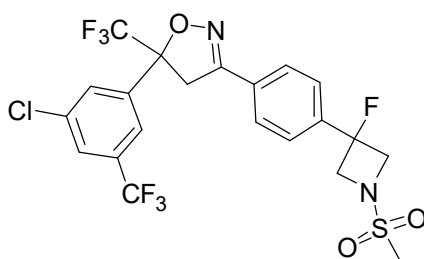
**Ejemplo 84:** 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzonitrilo



A una solución de 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il(ciclopropil)metanona (Ejemplo 83, 35 mg, 0,06 mmol) en DMF se le añadió ZnCN (15 mg, 0,12 mmol) y la reacción se desgasificó con una purga de N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0,003 mmol) y la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 150 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (columna de 12 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 60:40 de EtOAc:heptano, proporcionando el producto final (18 mg, 56 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,08 (1H), 8,00 (1H), 7,70 (1H), 7,66 (2H), 4,98-4,52 (4H), 4,12 (1H), 3,73 (1H), 1,49 (1H), 1,10-0,81 (4H); m/z (Cl) 560 ([M+H]<sup>+</sup>).

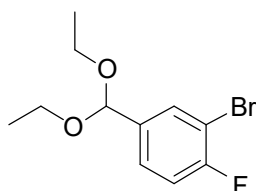
**Ejemplo 85:** 5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoro-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol





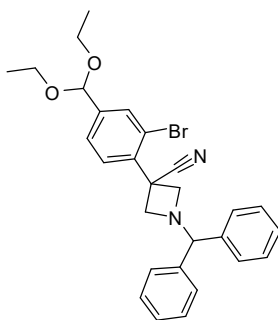
5 A una solución de 5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (Preparación 22, 95 mg, 0,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol). El contenido se agitó durante 30 minutos al mismo tiempo que se añadió cloruro de mesilo (25 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró a ~3 ml en una purga de nitrógeno y se inyectó directamente sobre una columna de 24 g Redi-Sep. El material en bruto se sometió a cromatografía eluyendo de heptano al 100 % a 30:70 de EtOAc:heptano, proporcionando el producto final (95 mg, 94 %) en forma de un sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,85 (1H), 7,79-7,77 (3H), 7,72 (1H), 7,64 (2H), 4,50-4,42, (2H), 4,34-4,27 (2H), 4,18 (1H), 3,76 (1H), 3,03 (3H); m/z (Cl) 545 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

10 Preparación 31: 2-bromo-4-(dietoximetil)-1-fluorobenceno



15 Un vial de 10 ml equipado con una barra agitadora se cargó con 1 g de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído, 2 ml de ortoformiato de trietilo y 5 ml de etanol anhidro. Después, se añadieron 50 mg de tribromuro de tetrabutilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC mostró una conversión completa a un producto ligeramente menos polar. La reacción bruta se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo (2x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtraron sobre una capa de sílice. Los disolventes se redujeron al vacío y se aisló un aceite incoloro (1 g). El intermedio de dietil acetal se usa tal cual en la siguiente etapa. Rendimiento del 74 %.

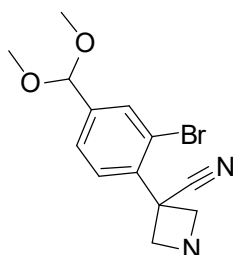
Preparación 32: 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(dietoximetil)fenil)azetidín-3-carbonitrilo



20 Se disolvieron 2-bromo-4-(dietoximetil)-1-fluorobenceno (Preparación 31, 1 g) y 1-benzhidrilazetidín-3-carbonitrilo (2,7 g) en THF anhidro (4 ml). Después, se añadió de una sola vez  $\text{KHMDs}$  (2,2 g). La solución se volvió instantáneamente de color pardo oscuro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Un análisis por CL-EM confirmó la conversión completa en el producto deseado: [433] ~3,31 minutos y [505] ~3,62 min.

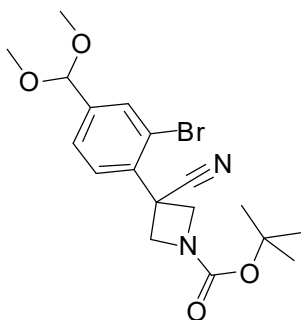
25 Ambos picos corresponden al producto deseado: uno es el aldehído, y el otro es el acetal. La mezcla de reacción bruta se concentró, dando un aceite, se cargó sobre un cartucho de 80 g de  $\text{SiO}_2$  y después se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se suspendió en metanol, se sonicó durante 30 s, y el polvo de color blanco resultante se filtró y se usó tal cual en la siguiente etapa. Rendimiento del 55 %. CL-EM [505].

30 Preparación 33: 3-(2-bromo-4-(dimetoximetil)fenil)azetidín-3-carbonitrilo



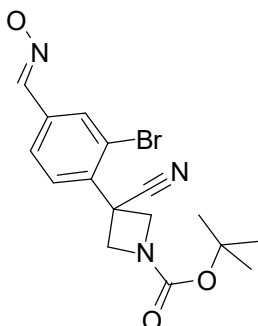
El producto de la Preparación 32 (500 mg) se disolvió en acetonitrilo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió de una sola vez cloroformiato de cloroetilo (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por CL-EM mostró la formación de picos deseada de ~2,329 minutos [339], pero quedó un poco de material de partida. Se añadió otro equivalente de cloroformiato de cloroetilo y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora más a reflujo. El análisis por TLC mostró la finalización. La reacción bruta se concentró al vacío, el aceite de color amarillo resultante se disolvió en MeOH y se calentó de nuevo a reflujo durante 30 minutos. El análisis por TLC mostró la conversión completa en un punto inicial. La reacción se concentró, dando un aceite y se añadieron 20 ml de éter dietílico. Después, la goma se sonicó durante 15 minutos, y el sólido se filtró y se analizó. El análisis por CL-EM ([311] ~2,036 min) confirmó el producto deseado, aunque el etilacetato es ahora un metilacetato debido al calentamiento a reflujo en metanol. Se usó como tal en la siguiente etapa. Asumió un rendimiento cuantitativo.

Preparación 34: 3-(2-bromo-4-(dimetoximetil)fenil)-3-cianoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



El producto de la Preparación 33 (300 mg) y anhídrido de boc (252 mg) se mezclaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y se añadió una base de Hunig (500 µl). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, después se recogió por TLC (50/50 de acetato de etilo/heptano) y mostró la finalización. La mezcla en bruto se concentró, dando un aceite y se sometió a cromatografía sobre una columna de 25 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El análisis por CL-EM y la RMN confirmaron el producto deseado [m/z 411], usado como tal en la siguiente etapa. Mezcla del aldehído y dimetoxiacetal.

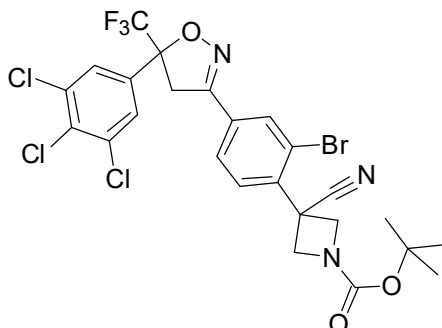
Preparación 35: 3-(2-bromo-4-((hidroxiimino)metil)fenil)-3-cianoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



El producto de la Preparación 34 (320 mg) se añadió a 4 ml de MeOH y se añadió 1 ml de agua seguido de clorhidrato de hidroxilamina (85 mg). La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente y después de 30 minutos, el análisis por CL-EM mostró la formación de un nuevo pico de 2,976 minutos, si aislamiento. Después de 60 minutos, el análisis por CL-EM mostró un pequeño progreso por lo que la mezcla se calentó a 65 °C durante 10 minutos. Ahora, el análisis por CL-EM mostró una conversión limpia en la masa deseada [446] ~3,165 min. La reacción en bruto se concentró hasta un mínimo (suspensión de color blanco) y después se extrajo con acetato de etilo/NaHCO<sub>3</sub>. La fase de acetato de etilo se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, y la goma resultante se analizó

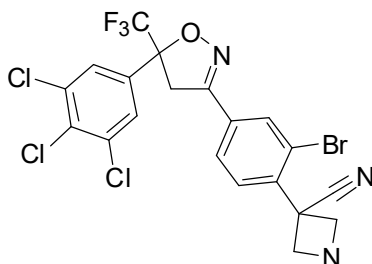
por RMN. Mostró el producto deseado. 300 mg, se usaron como tal en la siguiente etapa.

Preparación 36: 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-cianoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo



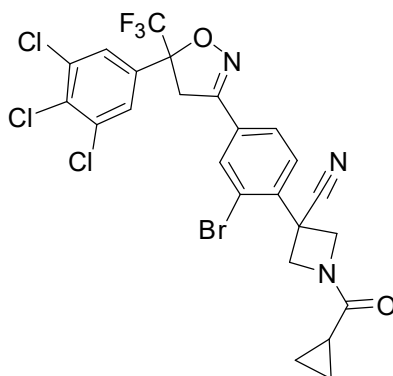
- 5 La oxima de la Preparación 35 (130 mg) se mezcló con N-clorosuccinimida (50 mg) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 15 minutos. El análisis por CL-EM confirmó la formación del producto deseado (todo el material de partida había desaparecido). A la reacción se le añadió tricloroestireno (95 mg) seguido de  $\text{KHCO}_3$  (63 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CL-EM mostró la finalización. La mezcla se filtró sobre una fase de  $\text{MgSO}_4$ , y la solución de color amarillo se concentró, produciendo un sólido. El análisis por CL-EM confirmó la masa deseada [553] ~4,059 minutos. El sólido se cargó en una columna de 25 g de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/heptano. Las fracciones deseadas se concentraron y se recogió un polvo de color blanco. 95 mg, rendimiento del 46 %.

Preparación 37: 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-carbonitrilo



- 15 El producto de la Preparación 36 (90 mg) se disolvió en metanol anhidro. Se añadió una solución metanólica de HCl (300  $\mu\text{l}$ ) y se calentó a 65 °C. Después de 3 horas, el análisis por CL-EM mostró el producto deseado [m/z 553] ~3,195 min. Después, la mezcla se concentró a sequedad y al sólido se le añadió éter dietílico (6 ml). La suspensión resultante se sonicó durante 10 minutos y después se filtró un polvo fino de color blanco. Se usó como tal en la siguiente etapa. El análisis por CL-EM confirmó el producto deseado [553]. 75 mg. Rendimiento del 98 %.

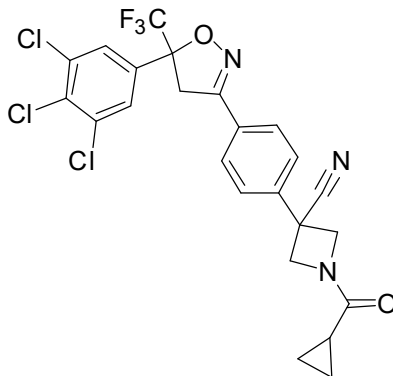
Ejemplo 86: 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1-(ciclopropanocarbonil)azetidín-3-carbonitrilo



- 25 El producto de la Preparación 37 (75 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se añadió base de Hunig (74 mg, 97  $\mu\text{l}$ ). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, después se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (18,4 mg, 16  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El análisis por CL-EM mostró el producto deseado formado [m/z 621] ~3,73 min. La mezcla se concentró y se cargó en una columna de 25 g de  $\text{SiO}_2$ , y se eluyó con un

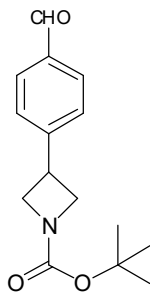
gradiente de acetato de etilo en heptano (0-50 % sobre 8 CV). Las fracciones deseadas se aislaron y se concentraron al vacío. 60 mg, rendimiento del 62 %. RMN 400 MHz  $\delta$  ppm: 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H); CL-EM: [m/z 621] @ 3,73 minutos.

- 5 **Ejemplo 87:** 1-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-carbonitrilo



- 10 El compuesto del Ejemplo 86 (60 mg) se disolvió en THF (2 ml) y después se añadió gota a gota Rieke Zn en THF (2 ml de una solución 0,7 N). Después, la mezcla se sonicó durante 5 minutos. El análisis por CL-EM (THF + unas gotas de ácido acético) mostró una conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadieron 4 equivalentes más de Zn y de nuevo se sometió a sonicación durante 15 minutos. El análisis por CL-EM mostró que la mezcla de reacción había desaparecido en una conversión de aproximadamente el 90 %. Después, se añadieron aproximadamente 200  $\mu$ l de ácido acético, la mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos y después se filtró sobre celite. La solución se concentró al vacío, el aceite restante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El aceite restante se purificó por cromatografía de fase inversa. Rendimiento de 55 mg. El análisis por CL-EM confirmó el producto deseado [m/z 542]. RMN 400 MHz  $\delta$  ppm: 7,78 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,66 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H).
- 15

Preparación 38: éster terc-butílico del ácido 3-(4-formil-fenil)-azetidín-1-carboxílico:

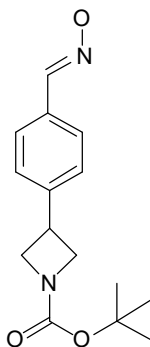


- 20 A una suspensión agitada de cinc activado (5,636 g, 86,19 mmol, 2 equivalentes) en DMF seca (20 ml) se le añadió dibromometano disuelto previamente (1,89 g, 10,77 mmol, 0,25 equivalentes) en DMF seca (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción resultante se le añadió clorotrimetilsilano disuelto previamente (1,12 g, 10,77 mmol, y 0,25 equivalentes) en DMF seca (5 ml) y se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de 3-Yodo-N-Boc-Azetidina disuelta previamente (15,24 g, 53,86 mmol, 1,25 equiv.) en DMF seca (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sonicó durante 30 minutos, durante la sonicación se suspendió de forma uniforme polvo de cinc para dejar turbia la mezcla de reacción. A la mezcla de reacción sonicada (Zincato) se le añadió 4-Yodo benzaldehído disuelto previamente (10 g, 43,099 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (42 ml) seguido de adición de Tri-2-furil fosfina (1,1 g, 4,73 mmol, 0,1 equiv.) y Tris (dibencilideno-acetona) dipaladio (0) (1,18 g, 1,292 mmol, 0,03 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC usando acetato de etilo al 10 % en hexano y se visualizó en luz UV (254 nm). La referencia del nuevo punto y el material de partida fue de 0,3 y 0,7 respectivamente. Después del consumo máximo del material de partida (18 horas), la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando un líquido de color pardo (15 g, en bruto). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando un gel de sílice tamaño de malla de 100-200. El compuesto deseado se eluyó en acetato de etilo al 10 % en hexanos, proporcionando 6,5 g (57,79 %) de un líquido de color pardo. El RMN  $^1\text{H}$  y el
- 25
- 30
- 35

análisis por CL-EM eran coherentes. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,40 (s, 9 H), 3,86-3,89 (m, 3 H), 4,26-4,29 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 9,99 (s, 1 H). CL-EM (m/z): = 262,30 (M+H).

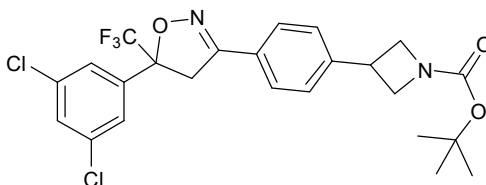
- 5 \*\*\*Activación de cinc: Se agitó polvo de cinc (5 g) con una solución al 10 % de HCl (20 ml) durante 5 minutos a temperatura ambiente y se decantó. Este procedimiento se repitió dos veces, se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua (3 x 25 ml), acetona (2 x 20 ml) y se secó bien al vacío, proporcionando cinc activado (2 g).

Preparación 39: Éster terc-butílico del ácido 3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenil]-azetidín-1-carboxílico



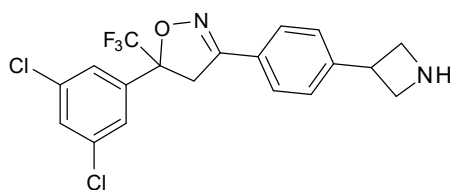
- 10 A una suspensión agitada de éster terc-butílico del ácido 3-(4-formil-fenil)-azetidín-1-carboxílico (Preparación 38, 6,5 g, 24,904 mmol, 1 equivalentes) en etanol:agua (1:1, 120 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxil amina (2,5 g, 37,356 mmol, 1,5 equivalentes) seguido de acetato sódico (3,67 g, 44,82 mol, 1,8 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC usando acetato de etilo al 20 % en hexano y se visualizó en luz UV (254 nm). La referencia de un nuevo punto y el material de partida fue de 0,32 y 0,67 respectivamente. Después del consumo de material de partida, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se extrajeron con DCM (3 x 25 ml). La evaporación de los volátiles proporcionó un sólido de color amarillo claro (6,5 g, 94,51 %). El análisis por CL-EM y el RMN  $^1\text{H}$  eran coherentes. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,39 (s, 9 H), 3,81 (s ancho, 3 H), 4,42 (s ancho, 2 H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 11,19 (s, 1 H). CL-EM (m/z): = 277,30 (M+H).

- 20 Preparación 40: éster terc-butílico del ácido 3-[4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil]-azetidín-1-carboxílico:



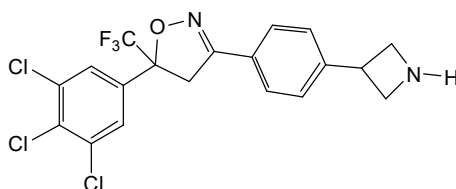
- 25 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenil]-azetidín-1-carboxílico (Preparación 39, 1 g, 3,62 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (6,0 ml) se le añadió NCS (725,26 mg, 5,43 mmol, 1,5 equivalentes) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC usando metanol al 5 % en diclorometano. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición de carbonato ácido potásico (543,18 mg, 5,43 mmol, 1,5 equivalentes) y una solución disuelta previamente de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzoceno (1,04 g, 4,345 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF (4,0 ml). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC usando acetato de etilo al 20 % en hexano y se visualizó en la luz UV (254 nm). La referencia del producto requerido fue de 0,6 y 0,5 para el material de partida. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando (1,50 g, en bruto). La purificación adicional por cromatografía en columna (en alúmina neutra) usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente proporcionó un sólido de color blanquecino de 1,3 g (69,84 %). El RMN  $^1\text{H}$  y el análisis por CL-EM eran coherentes. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,39 (s, 9 H), 3,84 (m, 3 H), 4,25-4,38 (m, 4 H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,81 (t, J = 2 Hz, 1 H). CL-EM (m/z): = 513(M-H).

Preparación 41: Sal clorhidrato de 3-(4-azetidín-3-il-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol



A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-1-carboxílico (Preparación 40, 1 g, 1,94 mmol, 1 equiv.) en MeOH (10 ml) se purgó HCl (g) a 0 °C durante 0,5 horas y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante 0,5 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC, después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a sequedad, dando 1,15 g (en bruto) que se lavó con metil t-butil éter (10 ml x 2), proporcionando 1,1 g (95,21 %). El RMN <sup>1</sup>H y el análisis por CL-EM eran coherentes. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,05 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4,15-4,21 (m, 1 H), 4,24-4,39 (m, 4 H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,81 (t, J = 2 Hz, 1 H), 8,99 (s a, 2 H). CL-EM (m/z): = 415 (M+H).

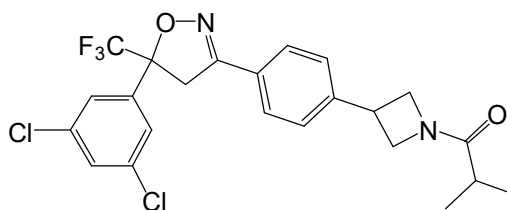
10 Preparación 42: sal clorhidrato de 3-(4-(azetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



Se preparó a partir del compuesto de la Preparación 39 usando procedimientos similares a las Preparaciones 40 y 41 usando 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno en lugar de 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,06 (t, J = 17 Hz, 2 H), 4,15-4,19 (m, 1 H), 4,24-4,29 (m, 2 H), 4,35 (t, J = 18 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,84 (s, 2 H), 9,004 (s a, 2 H). CL-EM (m/z): = 488,90 (M+H).

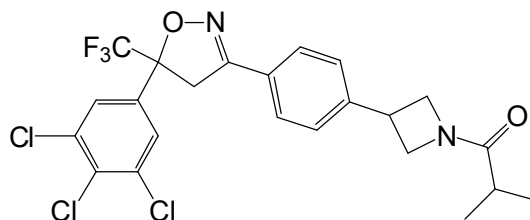
15

Ejemplo 88: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona



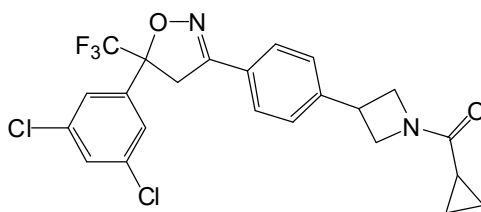
20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la preparación 41 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,81 (1H), 7,72 (2H), 7,63 (2H), 7,49 (2H), 4,59-3,81 (8H), 1,0 (6H); m/z (EN+IQPA Positiva) 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 89: 2-metil-1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)propan-1-ona



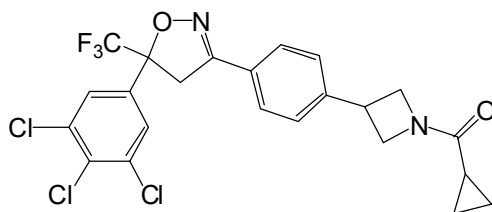
25 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 42 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,84 (2H), 7,72 (2H), 7,50 (2H), 4,59-3,84 (8H), 1,0 (6H); m/z (EN+IQPA Positiva) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 90: Ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona



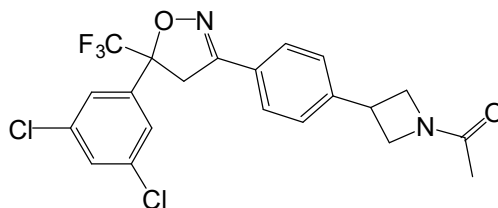
El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 41 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7,81 (1H), 7,72 (2H), 7,63 (2H), 7,51 (2H), 4,66-3,16 (8H), 0,72 (4H); m/z (EN+IQPA Positiva) 483 [M+H] $^+$ .

- 5 Ejemplo 91: Ciclopropil(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)metanona



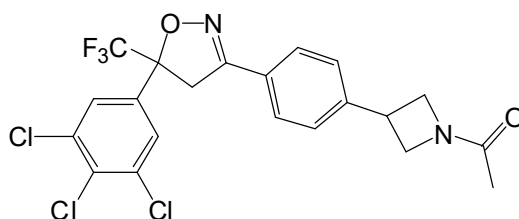
- 10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 42 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de ciclopropancarbonilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,84 (2H), 7,71 (2H), 7,51 (2H), 4,69-3,18 (8H), 0,72 (4H); m/z (EN+IQPA Positiva) 517 [M+H] $^+$ .

Ejemplo 92: 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)etanona



- 15 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 41 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,81 (1H), 7,72 (2H), 7,63 (2H), 7,51 (2H), 4,53-3,80 (7H), 1,80 (3H); m/z (EN+IQPA Positiva) 457 [M+H] $^+$ .

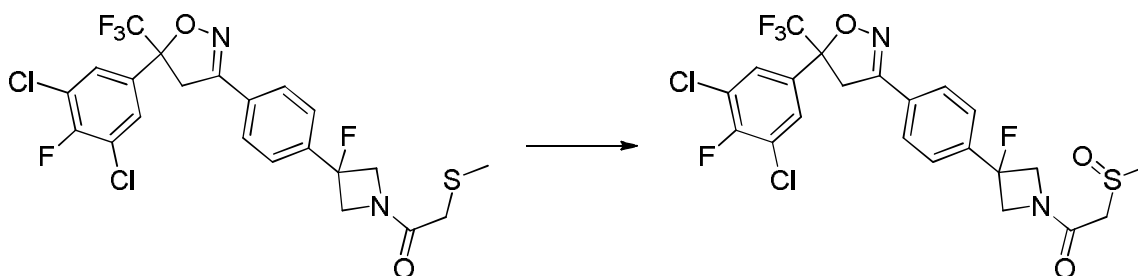
Ejemplo 93: 1-(3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)etanona



- 20 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 42 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,84 (2H), 7,71 (2H), 7,50 (2H), 4,53-3,83 (7H), 1,80 (3H); m/z (EN+IQPA Positiva) 491 [M+H] $^+$ .

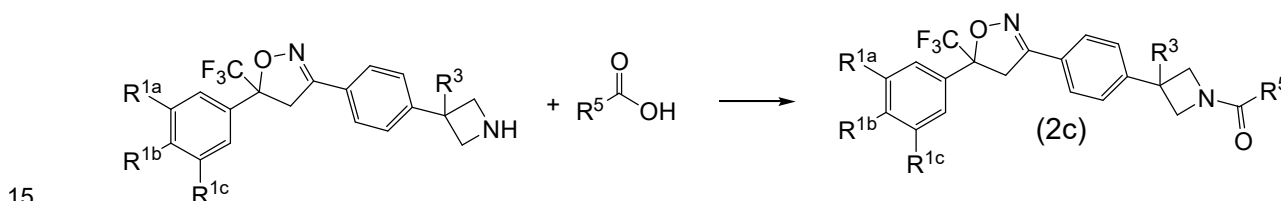
Preparación 43 - oxidación de sulfuro a sulfóxido:

1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona (Ejemplo 162)

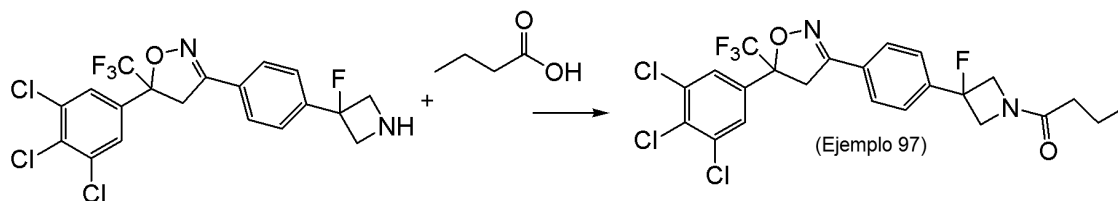


Una solución de (meta)peryodato sódico (49 mg, 0,23 mmol) en 1:1 de metanol/agua (6 ml) se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota mediante una pipeta una solución de 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona (102 mg, 0,19 mmol) en metanol (~2 ml). Se formó un precipitado y la reacción se dejó en agitación con el baño de hielo en lugar de calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Cuando se completó, la reacción se repartió entre agua (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). El producto acuoso se extrajo con más cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 ml). La fase orgánica se recogió y se condensó. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en una columna de 12 g de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron. A la película resultante se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~100 μl). Colocar el matraz a alto vacío durante una noche dio como resultado la formación de una espuma de color blanco. Rendimiento de 90 mg (86 %). Tiempo de retención de CL/EM = 3,317 minutos, EM calculado para (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) 554,03, observado 555,0 M+H<sup>+</sup>.

Preparación 44: Acoplamiento amida por química paralela

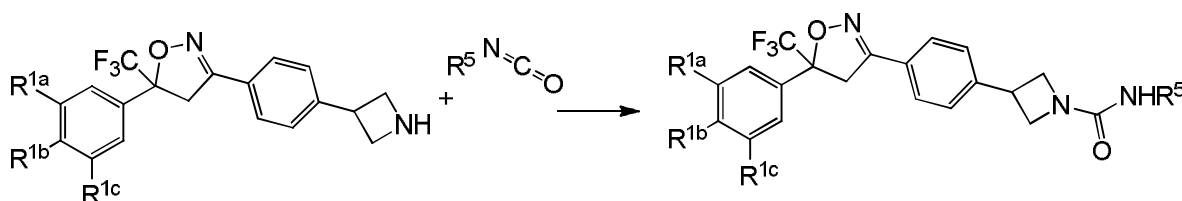


La isoxazolina fenil azetidina (0,05 mmol) se disolvió en dimetil formamida (0,5 ml); se añadió al ácido respectivo (0,1 mmol) seguido de una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en dimetil formamida (0,5 ml) y trietilamina (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación al vacío, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. A continuación se muestra un ejemplo según se preparó por este procedimiento preparativo:



Se disolvió 3-(4-(3-fluoroazetidín-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (0,05 mmol) en dimetil formamida (0,5 ml); se añadió a ácido butírico (0,1 mmol) seguido de una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en dimetil formamida (0,5 ml) y trietilamina (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando 3,2 mg de 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)bután-1-ona. MH<sup>+</sup> 537; tiempo de retención de 9,83 minutos.

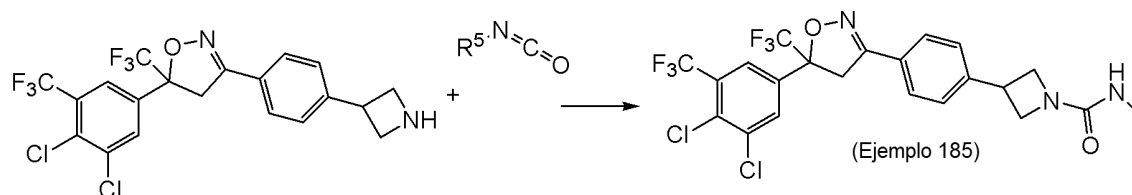
Preparación 45: Formación de urea por química paralela



Una solución de la isoxazolina fenil azetidina (0,05 mmol) en DMF (1 ml) se trató con trietilamina (0,20 mmol). Se



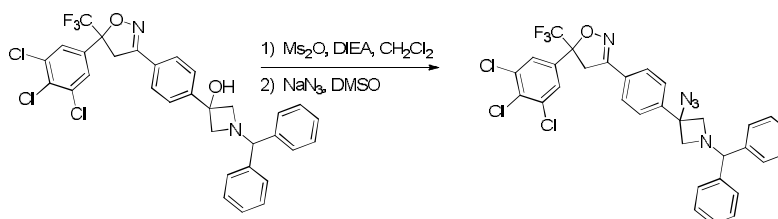
añadió una solución del isocianato respectivo (0,055 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. A continuación se muestra un ejemplo preparado mediante este procedimiento preparativo:



- 5 Se disolvió 3-(4-(azetidin-3-il)fenil)-5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (0,05 mmol) en DMF (1 ml); se añadió trietilamina (0,20 mmol) seguido de una solución isocianatometano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-metilazetidin-1-carboxamida (11,2 mg) MH+ 540,1; tiempo de retención de 6,14 minutos.

#### 10 Preparación 46: Formación de azido

Pueden prepararse intermedios de azida de acuerdo con el siguiente procedimiento para 3-(4-(3-azido-1-benzhidrilazetidin-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (intermedio para el Ejemplo 163).



- 15 A una solución de 1,19 gramos (1,88 mmol, 1,0 equiv.) de 1-benzhidril-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-3-ol en 17 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron mediante una jeringa 500 μl (2,8 mmol, 1,5 equiv.) de diisopropil-etilamina pura seguido de 438 mg (2,5 mmol, 1,3 equiv.) de un sólido de anhídrido de metilsulfónico. Después de agitar durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se puso una alícuota de la mezcla de reacción en 1,0 ml de metanol y se analizó mediante análisis por CL/EM. La cromatografía indicó que el material de partida se había consumido. La reacción se diluyó con 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 20 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar durante 2 horas, las fases se separaron mediante un cartucho separado de fases Biotage. La fase orgánica se concentró a presión reducida, dando 1,29 gramos (rendimiento del 96 %) del intermedio de metanosulfonato de 1-benzhidril-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-3-ilo en forma de un sólido de color amarillo claro. Una muestra de 227 de metanosulfonato de 1-benzhidril-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-3-ilo (0,35 mmol, 1,0 equiv.) y 72,1 mg de azida sódica (1,1 mmol, 3,1 equiv.) se pesaron en un matraz de 100 ml y a éste se le añadieron 3 ml de DMSO anhidro. Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 15 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar esta mezcla durante 1 hora, las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases Biotage. La fase de agua se aclaró con más cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas se concentraron por evaporación usando una corriente de gas N<sub>2</sub>. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %. La evaporación de las fracciones apropiadas dio 144,5 mg de producto, 3-(4-(3-azido-1-benzhidrilazetidin-3-il)fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol, (rendimiento del 63 %) en forma de un sólido vítreo de color amarillo. EM 656 [M+H], tiempo de retención de HPLC: 3,600 minutos.

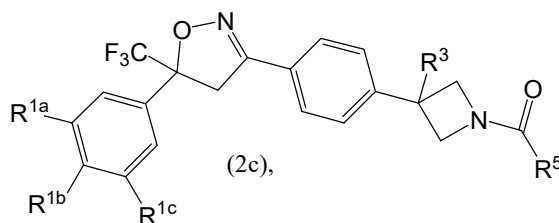
#### 35 Preparación 47: Separación quiral de enantiómeros:

Al igual que un ejemplo para separar un enantiómero individual a partir de una mezcla racémica, se separó el Ejemplo 18 racémico en una columna quiral, proporcionando Ejemplo 177 de acuerdo con la siguiente resolución quiral por HPLC: SFC analítica Berger, columna Chiral IC 4,6 x 250 mm 5 μ, fase móvil (A) era CO<sub>2</sub> y la fase móvil (B) era TEA al 0,1 % en metanol. Gradiente lineal al 5 % de B al 65 % de B en 12 minutos, 3 ml/minuto a 100 bar. La SFC preparativa se realizó en un Berger Multigram con una columna IC 30 x 250 mm 5 μ, con fase móvil (A) de CO<sub>2</sub> y fase móvil (B) de metanol, isocrático al 25 % de B, a 100 ml/minuto y 120 bar. El Ejemplo 172 es un enantiómero individual del racemato del Ejemplo 19. El Ejemplo 176 es un enantiómero individual del racemato 24.

Las condiciones de HPLC usadas para obtener los tiempos de retención y las masas de los Ejemplos de las Tablas 2, 3 y 4 se basaron en los siguientes procedimientos. Cada tiempo de retención en las tablas correspondientes se

enumera con una "a", "b", "c", "d", "e" o "f". Cada símbolo alfabético se refiere a condiciones y procedimientos de HPLC por separado. Para el Procedimiento "a", los datos de espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Agilent con ionización química a presión atmosférica. Procedimiento: HPLC Acquity con cromatografía realizada en una columna Waters BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7  $\mu$ m) a 50 °C. La fase móvil era un gradiente binario de agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) y acetonitrilo (acetonitrilo al 5-100 % en un tiempo de realización de 5 minutos), a 254 nm. Para el Procedimiento "b", el análisis HPLC con cromatografía se realizó en una columna Gemini NX-50 x 4,60 mm, 5  $\mu$ m. La fase móvil era un gradiente binario de tampón acetato amónico 10 mM (pH = 4,6) y acetonitrilo (gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en un tiempo de realización de 12 minutos con un caudal de 1 ml/minuto) a 254 nm. Para el Procedimiento "c", el análisis por HPLC con cromatografía se realizó en una columna Gemini NX-50 x 4,60 mm, 5  $\mu$ m. La fase móvil era un gradiente binario de tampón acetato amónico 10 mM (pH = 4,6) y acetonitrilo (gradiente de acetonitrilo al 50-100 % en un tiempo de realización de 4,5 minutos con un caudal de 1 ml/minuto) a 254 nm. Para el Procedimiento "d", el análisis por HPLC con cromatografía se realizó en un Waters Alliance 2795 con ZQ MS-ESI+ con una columna Gemini NX C18 4,6 x 100, 5  $\mu$ m. La fase móvil era un gradiente binario de agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) y acetonitrilo (gradiente de acetonitrilo al 50-95 % en un tiempo de realización de 12 minutos, caudal 1 ml/min) a 254 nm. Para el Procedimiento "e", el análisis HPLC con cromatografía se realizó en Waters Alliance 2795 con ZQ MS-ESI+ con una columna Gemini NX C18 4,6 x 150, 5  $\mu$ m. La fase móvil era un gradiente binario de agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) y acetonitrilo (gradiente de acetonitrilo al 50-95 % en un tiempo de realización de 12 minutos, caudal 1 ml/min) a 254 nm. Para el Procedimiento "f", la cromatografía de SFC se realizó en una columna Berger 2-EP 5  $\mu$ m de 4,6 x 250 mm. La fase móvil era un gradiente binario de CO<sub>2</sub> y trietilamina al 0,1 % en MeOH (gradiente al 5-65 % de TEA al 0,1 % en MeOH en un tiempo de realización de 9 minutos, caudal 3 ml/min).

Usando los procedimientos descritos de forma similar en el presente documento, se prepararon y se muestran los compuestos (Ejemplos 94-185) de Fórmula (2c) en la Tabla 2.

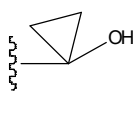
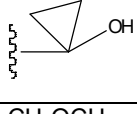
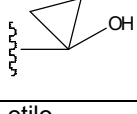


25

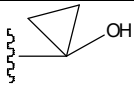
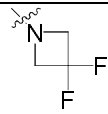
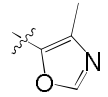
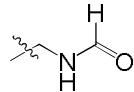
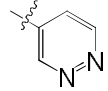
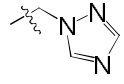
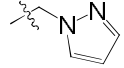
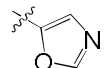
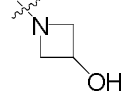
Tabla 2

| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>                  | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 94         | Cl              | Cl              | Cl              | OH             | isopropilo                      | 535                          | 10,05e                        |
| 95         | Cl              | Cl              | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | 577                          | 11,19e                        |
| 96         | Cl              | Cl              | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> -ciclopropilo   | 549                          | 11,35e                        |
| 97         | Cl              | Cl              | Cl              | F              | propilo                         | 537                          | 9,83d                         |
| 98         | Cl              | Cl              | Cl              | F              | isopropilo                      | 537                          | 9,8d                          |
| 99         | Cl              | Cl              | Cl              | F              | etilo                           | 523                          | 9,44d                         |
| 100        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | F              | isopropilo                      | 537,1                        | 4,53d                         |
| 101        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> OH              | 525,1                        | 3,76d                         |
| 102        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | F              | ciclopentilo                    | 563,1                        | 4,85d                         |
| 103        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | F              | propilo                         | 571,1                        | 7,86d                         |
| 104        | Cl              | H               | Cl              | H              | etilo                           | 471,1                        | 6,2d                          |
| 105        | Cl              | H               | Cl              | H              |                                 | 499,1                        | 5,27d                         |

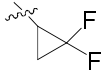
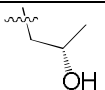
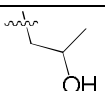
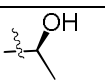
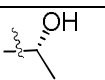
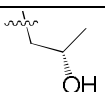
(continuación)

| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>                                                                      | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Ejemplo N° | R1a             | R1b             | R1c             | R3             | R5                                                                                  | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
| 106        | Cl              | H               | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 487,1                        | 5,62d                         |
| 107        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> -ciclopropilo                                                       | 565,1                        | 7,69d                         |
| 108        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>3</sub>                                                                     | 525                          | 7,11d                         |
| 109        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | etilo                                                                               | 539,1                        | 7,2d                          |
| 110        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              | propilo                                                                             | 519,1                        | 6,96d                         |
| 111        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | propilo                                                                             | 553,1                        | 7,82d                         |
| 112        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OH                                                                  | 541                          | 5,53d                         |
| 113        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              |   | 567,1                        | 6,24d                         |
| 114        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>                                                    | 571                          | 7,42d                         |
| 115        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> -ciclopropilo                                                       | 531,1                        | 6,97d                         |
| 116        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 521,1                        | 5,72d                         |
| 117        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> CN                                                                  | 550                          | 6,72d                         |
| 118        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              |  | 533,1                        | 5,39d                         |
| 119        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 555,1                        | 6,58d                         |
| 120        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              | etilo                                                                               | 505,1                        | 6,34d                         |
| 121        | Cl              | Cl              | Cl              | H              | propilo                                                                             | 519,1                        | 7,82d                         |
| 122        | CF <sub>3</sub> | H               | Cl              | H              | isopropilo                                                                          | 519,1                        | 6,94d                         |
| 123        | Cl              | Cl              | Cl              | H              |  | 533                          | 6,14d                         |
| 124        | Cl              | Cl              | Cl              | H              | etilo                                                                               | 505                          | 7,17d                         |
| 125        | Cl              | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>                                                    | 537                          | 7,41d                         |
| 126        | Cl              | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 521                          | 6,42d                         |
| 127        | Cl              | Cl              | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> -ciclopropilo                                                       | 531,1                        | 7,82d                         |
| 128        | Cl              | F               | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>                                                    | 521                          | 6,55d                         |
| 129        | Cl              | F               | Cl              | H              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 505,1                        | 5,74d                         |




(continuación)

| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>                                                                      | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 130        | Cl              | F               | Cl              | H              |    | 517,1                        | 5,41d                         |
| 131        | Cl              | F               | Cl              | H              | etilo                                                                               | 489,1                        | 6,4d                          |
| 132        | Cl              | F               | Cl              | H              | isopropilo                                                                          | 503,1                        | 7,03d                         |
| 133        | Cl              | F               | Cl              | F              |    | 570                          | 3,674a                        |
| 134        | Cl              | F               | Cl              | OH             | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     | 559                          | 3,483a                        |
| 135        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     | 611                          | 3,2a                          |
| 136        | Cl              | F               | Cl              | F              |    | 560                          | 7,42d                         |
| 137        | Cl              | F               | Cl              | F              |   | 536                          | 5,28d                         |
| 138        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 557                          | 6,13d                         |
| 139        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 560,1                        | 5,7d                          |
| 140        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | 571                          | 6,51d                         |
| 141        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 559,1                        | 6,7d                          |
| 142        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 546                          | 6,71d                         |
| 143        | Cl              | F               | Cl              | F              | CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | 543                          | 8,54d                         |
| 144        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | F              |  | 600                          | 3,295a                        |
| 145        | Cl              | F               | Cl              | F              | C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                | 537,1                        | 6,74d                         |
| 146        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                                  | 519,1                        | 7,23d                         |
| 147        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | 600                          | 6,99d                         |
| 148        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub>                                                    | 592,9                        | 3,54a                         |
| 149        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>                                                | 537,1                        | 6,93d                         |

(continuación)

| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>                                                                      | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 150        | Cl              | F               | Cl              | F              |    | 555                          | 7,32d                         |
| 151        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                              | 537,1                        | 6,39d                         |
| 152        | Cl              | F               | Cl              | F              |    | 537,1                        | 6,43d                         |
| 153        | Cl              | F               | Cl              | F              |    | 537,1                        | 6,44d                         |
| 154        | Cl              | F               | Cl              | Cl             | ciclopropilo                                                                        | nd                           | Nd-a                          |
| 155        | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | Cl             | ciclopropilo                                                                        | nd                           | Nd-a                          |
| 156        | Cl              | H               | H               | F              | ciclopropilo                                                                        | 466,90                       | 5,88b                         |
| 157        | Cl              | F               | F               | OH             | ciclopropilo                                                                        | 498,80[M-H]                  | 5,58b                         |
| 158        | CF <sub>3</sub> | F               | F               | F              | ciclopropilo                                                                        | 534,60[M-H]                  | 6,16b                         |
| 159        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 523                          | 3,419a                        |
| 160        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 523                          | 3,406a                        |
| 161        | Cl              | F               | Cl              | F              |  | 537                          | 3,414a                        |
| 162        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> S(O)CH <sub>3</sub>                                                 | 555                          | 3,317a                        |
| 163        | Cl              | Cl              | Cl              | N <sub>3</sub> | ciclopropilo                                                                        | 558                          | 3,176a                        |
| 164        | Cl              | Cl              | Cl              | N <sub>3</sub> | etilo                                                                               | 546                          | 3,271a                        |
| 165        | Cl              | F               | Cl              | F              | CH <sub>2</sub> SC(O)CH <sub>3</sub>                                                | 567                          | 3,604a                        |
| 166        | F               | H               | H               | F              | etilo                                                                               | 436,90<br>[M-H]              | 2,38c                         |
| 167        | Cl              | H               | H               | F              | etilo                                                                               | 455,20                       | 2,60c                         |
| 168        | Cl              | Cl              | H               | F              | etilo                                                                               | 486,70<br>[M-H]              | 6,11b                         |
| 169        | CF <sub>3</sub> | H               | H               | F              | ciclopropilo                                                                        | 498,90<br>[M-H]              | 5,90b                         |
| 170        | Cl              | H               | F               | F              | ciclopropilo                                                                        | 482,90                       | 5,45b                         |

(continuación)

| Ejemplo N°       | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>3</sup>          | R <sup>5</sup>                                                                    | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (minutos) |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                  |                 |                 |                 |                         |                                                                                   | [M-H]                        |                               |
| 171              | F               | F               | H               | F                       | ciclopropilo                                                                      | 467,00<br>[M-H]              | 2,55c                         |
| 172 <sup>^</sup> | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   | nd                           | nd-a                          |
| 173              | Cl              | H               | Cl              | F                       |  | 516                          | 3,562a                        |
| 174              | Cl              | Cl              | Cl              | F                       |  | 552                          | 3,667a                        |
| 175              | Cl              | F               | Cl              | F                       |  | 534,0                        | 3,58a                         |
| 176 <sup>^</sup> | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | OH                      | ciclopropilo                                                                      | nd                           | nd-a                          |
| 177 <sup>^</sup> | Cl              | F               | Cl              | F                       | isopropilo                                                                        | nd                           | nd-a                          |
| 178              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN                              | 596                          | 3,55d                         |
| 179              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 585                          | 3,43d                         |
| 180              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                 | 639                          | 3,66d                         |
| 181              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 600                          | 3,55d                         |
| 182              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> Fenilo                                          | 633                          | 3,65d                         |
| 183              | Cl              | F               | Cl              | F                       | CHCH <sub>3</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                               | 585                          | 3,51d                         |
| 184              | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | NHC(O)-<br>ciclopropilo | ciclopropilo                                                                      | 634                          | 6,315f                        |
| 185              | CF <sub>3</sub> | Cl              | Cl              | NH <sub>2</sub>         | ciclopropilo                                                                      | 567                          | 6,23f                         |

~~~~~ es el punto de unión.  
[^] representa un enantiómero individual resuelto sobre una columna quiral,
nd = no determinado
Los procedimientos de HPLC a, b, c, d y e son como se definen en el presente documento.

Los siguientes nombres para los Ejemplos (94-185) de la Tabla 2 incluyen:

- 1-isobutiril-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-3-ol (94); 3-{4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidín-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (95); 3-{4-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (96); 3-{4-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (97); 3-{4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (98); 3-{4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (99); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (100); 2-[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetanol (101); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (102); 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (103); 5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (104); 1-[[3-(4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol (105); 5-(3,5-diclorofenil)-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (106); 3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidín-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (107); 3-[4-(1-acetilazetidín-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (108); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (109); 3-[4-(1-butirilazetidín-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (110); 3-[4-(1-butirilazetidín-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (111); 2-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-

(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]-2-oxoetanol (112); 1-[[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]carbonil]ciclopropanol (113); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (114); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (115); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (116); 3-[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]-3-oxopropanonitrilo (117); 1-[[3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]carbonil]ciclopropanol (118); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (119); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (120); 3-[4-(1-butirilazetidid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (121); 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-isobutirilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (122); 1-[[3-(4-{5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]carbonil]ciclopropanol (123); 3-[4-(1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (124); 3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidid-3-il]fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (125); 3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (126); 3-{4-[1-(ciclopropilacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (127); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[(metiltio)acetil]azetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (128); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[1-(metoxiacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (129); 1-[[3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]azetidid-1-il]carbonil]ciclopropanol (130); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (131); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-isobutirilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (132); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[[3-(3,3-difluoroazetidid-1-il]carbonil]-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (133); 3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidid-3-ol (134); 5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-{3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (135); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il]carbonil]azetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (136); N-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-2-oxoetil]formamida (137); 4-[[3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il]carbonil]piridazina (138); 1-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-2-oxoetil]-1H-1,2,4-triazol (139); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfonil)acetil]azetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (140); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-{4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-1-ilacetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (141); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-{3-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (142); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (143); 1-[[3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il]carbonil]azetidid-3-ol (144); 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol (145); 3-[4-(1-but-3-enoil-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (146); 2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-N,N-dimetil-2-oxoetanosulfonamida (147); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-[[trifluorometil]tio]acetil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (148); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-(2-metoxipropanoil)azetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (149); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-3-fluoroazetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (150); 3-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-2-metil-3-oxopropan-1-ol (151); (2S)-4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-4-oxobutan-2-ol (152); 4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-4-oxobutan-2-ol (153); 3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidid-3-il]fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (154); 3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidid-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (155); 5-(3-clorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (156); 3-{4-[5-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-1-(ciclopropilcarbonil)-azetidid-3-ol (157); 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-[3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (158); (2S)-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-1-oxopropan-2-ol (159); (2R)-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-1-oxopropan-2-ol (160); (2S)-4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-4-oxobutan-2-ol (161); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfonil)acetil]azetidid-3-il]fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (162); 3-[4-[3-azido-1-(ciclopropilcarbonil)azetidid-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (163); 3-[4-(3-azido-1-propionilazetidid-3-il]fenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (164); etanotioato de S-[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidid-1-il)-2-oxoetilo] (165); 5-(3-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (166); 5-(3-clorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (167); 5-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (168); 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (169); 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (170); 3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(3,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (171); 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3-fluoroazetidid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona (172); 3-[4-[1-(azetidid-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidid-3-il]fenil]-5-(3,5-diclorofenil)-5-

(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (173); 3-{4-[1-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (174); 3-{4-[1-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (175); 1-(ciclopropilcarbonil)-3-{4-[(5R)-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidin-3-ol (176); 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (177), {[2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil]sulfonil]acetronitrilo (178), 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 (179), 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)-etanonona (180), 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 (181), 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)-etanonona (182), 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 (183), (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 (184), y (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 (185).

Usando procedimientos descritos de forma similar en el presente documento, se prepararon y se muestran los compuestos (Ejemplos 186-205) de Fórmula (2d) en la Tabla 3.

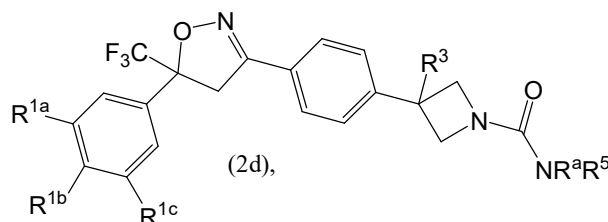



Tabla 3

| Ejemplo N° | R ^{1a} | R ^{1b} | R ^{1c} | R ^a | R ³ | R ⁵ | m/z (IEN) [M+H] ⁺ | Tiempo de Retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 186 | Cl | Cl | Cl | H | F | H | nd | nd a |
| 187 | Cl | Cl | Cl | H | H | ciclopropilo | 532 | 6,68d |
| 188 | Cl | H | Cl | H | H | ciclopropilo | 498,1 | 5,8d |
| 189 | CF ₃ | Cl | Cl | H | OH | propilo | nd | nd a |
| 190 | CF ₃ | Cl | Cl | metilo | OH | metilo | 570 | 3,0a |
| 191 | Cl | Cl | Cl | H | H | etilo | 520 | 6,69d |
| 192 | Cl | F | Cl | H | H | metilo | 490,1 | 5,32d |
| 193 | CF ₃ | Cl | Cl | H | H | metilo | 540,1 | 6,14d |
| 194 | Cl | H | Cl | H | H | etilo | 486,1 | 5,8d |
| 195 | Cl | F | Cl | H | H | etilo | 504,1 | 5,94d |
| 196 | CF ₃ | H | Cl | H | H | metilo | 506,1 | 5,32d |
| 197 | CF ₃ | H | Cl | H | H | ciclopropilo | 532,1 | 5,91d |
| 198 | Cl | F | Cl | H | H | ciclopropilo | 516,1 | 5,94d |
| 199 | CF ₃ | Cl | Cl | H | H | ciclopropilo | 566,1 | 6,74d |
| 200 | CF ₃ | Cl | Cl | H | F | CH ₂ CF ₃ | 626 | 3,461a |
| 201 | Cl | Cl | Cl | metilo | F | metilo | 538 | 3,278a |
| 202 | CF ₃ | Cl | Cl | metilo | F | metilo | 572 | 3,422a |

(continuación)

| Ejemplo N° | R ^{1a} | R ^{1b} | R ^{1c} | R ^a | R ³ | R ⁵ | m/z (IEN) [M+H] ⁺ | Tiempo de Retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---|------------------------------|-------------------------------|
| Ejemplo N° | R1a | R1b | R1c | Ra | R3 | R5 | m/z (IEN) [M+H] ⁺ | Tiempo de Retención (minutos) |
| 203 | CF ₃ | Cl | Cl | H | F | CH ₂ CH ₂ CF ₃ | 640 | 3,238a |
| 204 | CF ₃ | Cl | Cl | H | F |  | 600 | 3,305a |
| 205 | Cl | Cl | Cl | metilo | N ₃ | metilo | 561 | 3,724a |

~~~~~ es el punto de unión  
 nd = no determinado  
 Los procedimientos por HPLC a, b, c, d y e son como se definen en el presente documento

Los siguientes nombres de la IUPAC para los Ejemplos (186-205) de la Tabla 3 incluyen:

- 3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (186); N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (187); N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (188); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-hidroxi-N-propilazetidín-1-carboxamida (189); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-hidroxi-N,N-dimetilazetidín-1-carboxamida (190); N-etil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (191); 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidín-1-carboxamida (192); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-metilazetidín-1-carboxamida (193); 3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidín-1-carboxamida (194); 3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-etilazetidín-1-carboxamida (195); 3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-metilazetidín-1-carboxamida (196); 3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-N-ciclopropilazetidín-1-carboxamida (197); N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (198); N-ciclopropil-3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)azetidín-1-carboxamida (199); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-1-carboxamida (200); 3-fluoro-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (201); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N,N-dimetilazetidín-1-carboxamida (202); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-1-carboxamida (203); 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoro-N-oxetan-3-ilazetidín-1-carboxamida (204); y 3-azido-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-1-carboxamida (205).
- Usando procedimientos descritos de forma similar en el presente documento, se prepararon y se muestran los compuestos (Ejemplos 206-218) de Fórmula (2e) en la Tabla 4.

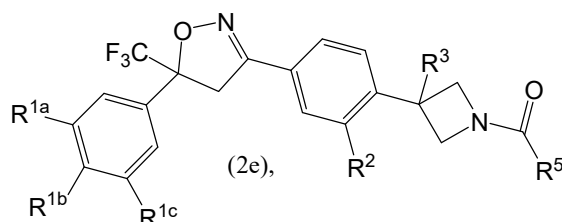


Tabla 4

| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup> | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de Retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|-------------------------------|
| 206        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | ciclopropilo   | 544                          | 3,573a                        |
| 207        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | metilo         | 518                          | 3,046a                        |

(continuación)

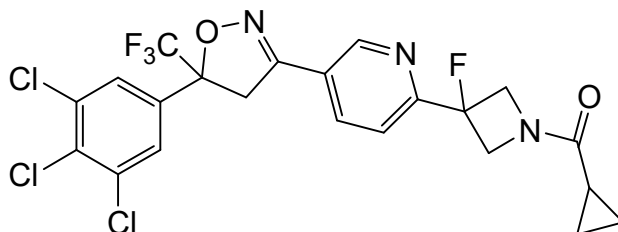
| Ejemplo N° | R <sup>1a</sup> | R <sup>1b</sup> | R <sup>1c</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>                   | m/z (IEN) [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de Retención (minutos) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 208        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  | 586                          | 3,206 <sup>a</sup>            |
| 209        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | etilo                            | 532                          | 3,534 <sup>a</sup>            |
| 210        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | isopropilo                       | 546                          | 3,657 <sup>a</sup>            |
| 211        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | CH <sub>2</sub> OH               | 534                          | 6,19 <sup>d</sup>             |
| 212        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | propilo                          | 546,1                        | 7,17 <sup>d</sup>             |
| 213        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | ciclobutilo                      | 558,1                        | 7,3 <sup>d</sup>              |
| 214        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | ciclopentilo                     | 572,1                        | 7,54 <sup>d</sup>             |
| 215        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 548                          | 6,74 <sup>d</sup>             |
| 216        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | CH <sub>2</sub> -ciclopropilo    | 558,1                        | 7,15 <sup>d</sup>             |
| 217        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | n-butilo                         | 560,1                        | 7,44 <sup>d</sup>             |
| 218        | Cl              | F               | Cl              | CN             | F              | CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | 564                          | 7,02 <sup>d</sup>             |

Los procedimientos por HPLC a, b, c, d y e son como se definen en el presente documento

Los siguientes nombres de la IUPAC para los Ejemplos (206-218) de la Tabla 4 incluyen:

5 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (206); 2-(1-acetil-3-fluoroazetidín-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (207); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidín-3-il]benzónitrilo (208); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)benzónitrilo (209); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)benzónitrilo (210); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-glicolilazetidín-3-il)benzónitrilo (211); 2-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (212); 2-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (213); 2-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (214); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidín-3-il]benzónitrilo (215); 2-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzónitrilo (216); 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-pentanoilazetidín-3-il)benzónitrilo (217) y 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(metiltio)acetil]-azetidín-3-il]benzónitrilo (218).

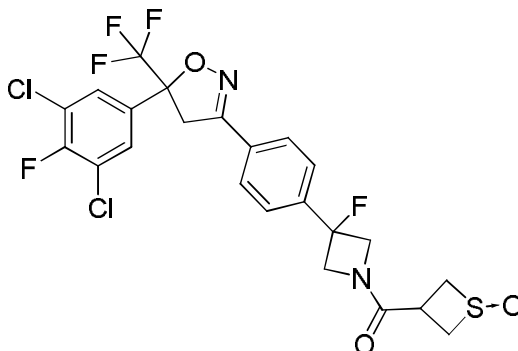
Ejemplo 219: 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



20 Usando los procedimientos que se han descrito anteriormente, se preparó 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina a partir de 6-bromonicotinaldehído y 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo. EM 533,80[M-H], tiempo de retención de HPLC 6,41 minutos. Procedimiento de HPLC "b". RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,79-0,86 (m, 2 H), 1,03-1,05(m, 2 H), 1,44-1,47 (m, 1 H), 3,70 (d, J = 16,88 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 17,28 Hz, 1H), 4,34-4,52 (m, 2 H), 4,61 (dd, J = 9,48, 22,36 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,56, 20,32 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,85 (s, 1 H ).

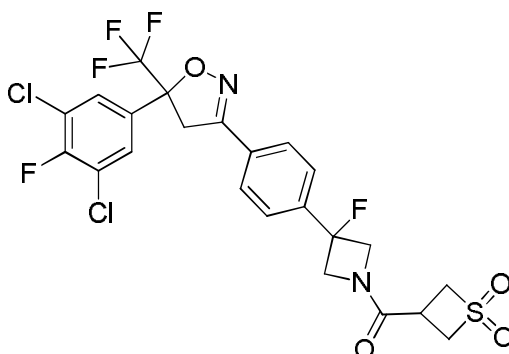
Ejemplo 220: (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-

oxidotietan-3-il)metanona



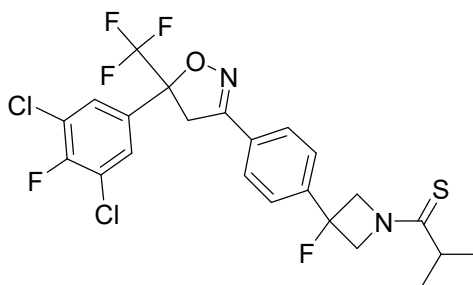
5 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el método del Ejemplo 12 usando 1-óxido del ácido tietano-3-carboxílico en lugar de ácido butírico. Rendimiento de 133 mg (70 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 4,67-4,32 (m, 4 H), 4,09 (d, 1 H), 3,91-3,64 (m, 4 H), 3,60-3,33 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,355 minutos, EM calculado para ( $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ) 566,03, observado 567,0 M+H+.

Ejemplo 221: (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona



10 Una solución de (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona (30 mg) en metanol (2 ml) se añadió a una solución de oxona (160 mg) en agua (1 ml) enfriada con un baño de hielo. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mayor parte del metanol se retiró a presión reducida y después se extrajo el producto acuoso restante con DCM (2 x 5 ml). La fase orgánica se recogió y se condensó. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en una columna de 4 g de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron. Colocar el matraz a alto vacío durante una noche dio como resultado la formación de una espuma de color blanco. Rendimiento de 15,7 mg (51 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,82 (m, 4 H), 7,69 (m, 2 H), 4,67 (d, 2 H), 4,46-4,29 (m, 8 H), 3,56-3,43 (m, 1 H). Tiempo de retención de CL/EM = 3,455 minutos, EM calculado para ( $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ) 582,02, nd M+H+.

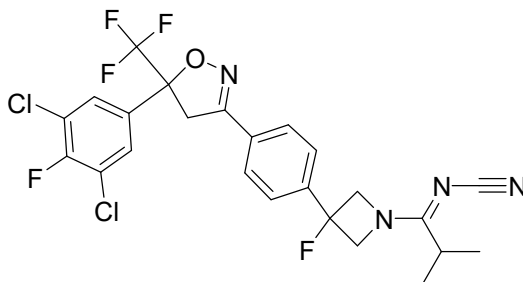
Ejemplo 222: 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropano-1-tiona



25 Se disolvió 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropano-1-ona (500 mg, 1,9 mmol) en tolueno (35 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (790 mg, 1,9 mmol), la

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto del filtrado se sometió a cromatografía (columna de 40 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 25:75 de EtOAc:heptano, proporcionando el producto (415 mg, 80 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,77 (2H), 7,61 (2H), 7,54 (2H), 4,68 (4H), 4,12 (1H), 3,72 (1H), 2,88 (1H), 1,28 (6H); m/z (Cl) 537 ([M+H]<sup>+</sup>).

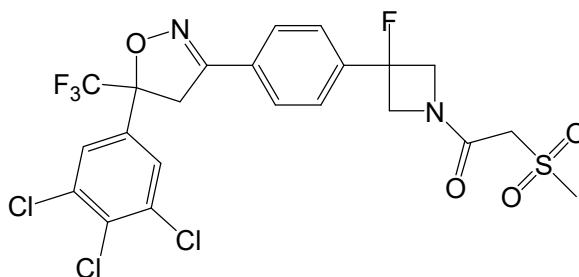
**Ejemplo 223:** (1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida



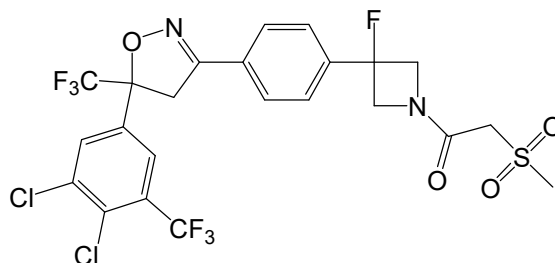
Se disolvió 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropano-1-tiona (325 mg, 0,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0 °C y se añadió triflato de metilo (130 μl, 1,2 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de cianimida (54 mg, 1,2 mmol) y base de Hunig (220 μl, 1,2 mmol) en THF. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución se le añadió agua y la reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna de 24 g Redi-Sep) eluyendo de heptano al 100 % a 50:50 de EtOAc:heptano, proporcionando el producto (104 mg, 31 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,79 (2H), 7,61 (2H), 7,54 (2H), 4,68 (4H), 4,12 (1H), 3,72 (1H), 3,44 (1H), 1,38 (6H); m/z (Cl) 545 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los Ejemplos 224 y 225 se prepararon de acuerdo con los procedimientos y esquemas que se describen en el presente documento.

**Ejemplo 224:** (1-(3-fluoro-3-(4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil)-azetidín-1-il)-2-metanosulfonyl-etanona



**Ejemplo 225:** 1-(3-(4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metanosulfonyl-etanona



Se muestran los datos de RMN para los compuestos seleccionados como se describe en el presente documento en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos de RMN para los compuestos seleccionados

| Compuesto N° | Disolvente          | RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                              |
|--------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54           | CDCl <sub>3</sub>   | 7,76 (d, 2 H), 7,61-7,52 (d, 4 H), 7,46 (t, 1 H), 5,17-4,18 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 2,46 (s, 1 H), 1,43 (c, 2 H), 1,08 (c, 2 H)                                         |
| 55           | CDCl <sub>3</sub>   | 7,75 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 5,15-4,20 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 1,41 (c, 2 H), 1,07 (c, 2 H)                                              |
| 57           | CDCl <sub>3</sub>   | 7,97 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 4,49-4,12 (m, 5 H), 3,84-3,69 (m, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 1,15 (d, 6 H)                                                        |
| 58           | CDCl <sub>3</sub>   | 7,97 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 4,46-4,12 (m, 5 H), 4,01 (d, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 2,16 (t, 2 H), 1,68 (m, 2 H) 0,98 (t, 3 H)                                |
| 68           | DMSO-d <sub>6</sub> | 7,82 (d, 2 H), 7,74 (d, 2 H), 7,64 (d, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 4,40-4,22 (m, 4 H), 4,03 (m, 2 H), 2,15 (c, 2 H), 1,00 (t, 2 H)                                                             |
| 133          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,75 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,38-4,24 (m, 6 H), 4,11 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H)                                                                            |
| 134          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,72 (d, 2 H), 7,66-7,53 (m, 4 H), 4,56-4,28 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 3,07 (m, 2 H)                                                                       |
| 135          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,97 (m, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,78-4,66 (m, 1 H), 4,63-4,39 (m, 3 H), 4,17 (d, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,11 (m, 2 H)                                         |
| 137          | CDCl <sub>3</sub>   | 8,29 (d, 1 H), 7,77 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 6,58 (s a, 1 H), 4,73-4,39 (m, 4 H), 4,18-3,93 (m, 3 H), 3,72 (d, 1 H)                                                      |
| 140          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,77 (d, 2 H), 7,60 (m, 4H), 4,81 (d, 2 H), 4,57 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,11 (d, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,72 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H)                                                    |
| 141          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,73 (d, 2 H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,50 (d, 2 H), 6,39 (m, 1 H), 4,96 (m, 2 H), 4,59-4,48 (m, 1 H), 4,46-4,33 (m, 2 H), 4,28-4,17 (m, 1 H), 4,14-4,07 (m, 1 H), 3,71 (d, 1 H)            |
| 144          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,72-7,61 (m, 1 H), 4,49-4,38 (m, 2 H), 4,29-4,19 (m, 4 H), 4,15 (d, 1 H), 3,92-3,87 (m, 2 H), 3,72 (d, 1 H), 2,57 (m, 1 H) |
| 145          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,76 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,95-4,33 (m, 4 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 1,50 (s, 6 H)                                                             |
| 153          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,76 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 4,71-4,35 (m, 4 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,72 (d, 2 H), 2,41-2,21 (m, 2 H), 1,28 (d, 3 H)                                    |
| 165          | DMSO-d <sub>6</sub> | 7,85-7,79 (m, 4 H), 7,69 (d, 2 H), 4,82-4,69 (m, 2 H), 4,44-4,30 (m, 4 H), 3,70 (d, 2 H), 2,38 (s, 3 H)                                                                                 |
| 178          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,8 (2H), 7,5-7,7 (4H), 4,2-4,9 (6H), 4,0-4,2 (3H), 3,7 (1H)                                                                                                                            |
| 179          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,8 (2H), 7,6-7,7 (4H), 4,3-4,8 (4H), 4,0-4,2 (1H), 3,7-3,8 (1H), 3,3-3,6 (2H), 3,05 (3H), 2,7-2,9 (2H)                                                                                 |
| 180          |                     | 7,8 (2H), 7,5-7,7 (4H), 4,65-4,9 (2H), 4,3-4,65 (2H), (3,9-4,3 (5H), 3,6-3,8 (1H)                                                                                                       |
| 181          | DMSO-d <sub>6</sub> | 7,8-7,9 (4H), 7,7 (2H), 4,7-4,9 (2H), 4,3-4,5 (4H), 4,15 (2H), 2,85 (6H)                                                                                                                |
| 182          | CDCl <sub>3</sub>   | 8,0 (2H), 7,7-7,8 (3H), 7,5-7,7 (6H), 4,7-4,9 (2H), 4,3-4,6 (2H), 3,9-4,2 (3H), 3,7-3,8 (1H)                                                                                            |
| 183          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,8 (2H), 7,5-7,7 (4H), 4,9-5,2 (1H), 4,3-4,8 (3H), 4,0-4,2 (1H), 3,6-3,9 (2H), 3,0 (3H), 1,7 (3H).                                                                                     |
| 187          | CDCl <sub>3</sub>   | 7,69-7,64 (m, 4 H), 7,41 (d, 2 H), 4,43-4,34 (m, 3 H), 4,11 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,86-3,77 (m, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,68-2,61 (m, 1 H), 0,76 (m, 2 H) 0,54 (m, 2 H)                 |

(continuación)

| Compuesto N° | Disolvente        | RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                        |
|--------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 188          | CDCl <sub>3</sub> | 7,67 (m, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 4,44-4,35 (m, 3 H), 4,10 (d, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,85-3,76 (m, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 0,76 (m, 2 H) 0,54 (m, 2 H). |
| 190          | CDCl <sub>3</sub> | 7,98 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,70 (m, 4 H), 4,27 (m, 4 H), 4,17 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 3,62 (s, 1 H), 2,92 (s, 6 H)                                                                            |
| 200          | CDCl <sub>3</sub> | 7,97 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,60-4,43 (m, 2 H), 4,40-4,25 (m, 2 H), 4,18 (d, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,75 (d, 1 H)                                    |
| 201          | CDCl <sub>3</sub> | 7,72 (d, 2 H), 7,66 (s, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,51-4,41 (m, 2 H), 4,31-4,21 (m, 2 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 2,92 (s, 6 H)                                                                  |
| 202          | CDCl <sub>3</sub> | 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,51-4,41 (m, 2 H), 4,31-4,21 (m, 2 H), 4,15 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,92 (s, 6 H)                                                   |
| 203          | CDCl <sub>3</sub> | 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 4,52-4,40 (m, 3 H), 4,29-4,20 (m, 2 H), 4,16 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 2,46-2,33 (m, 2 H)                               |
| 204          | CDCl <sub>3</sub> | 7,96 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 5,05-4,92 (m, 3 H), 4,85 (d, 1 H), 4,54-4,47 (m, 3 H), 4,44 (d, 1 H), 4,32-4,22 (m, 2 H), 4,16 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H)                |
| 213          | CDCl <sub>3</sub> | 8,07 (s, 1 H), 7,99 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, 2 H), 4,74-4,47 (m, 4 H), 4,11 (d, 1 H),), 3,73 (d, 1 H). 3,14 (m, 1 H), 2,45-2,29 (m, 2 H), 2,27-1,86 (m, 4 H)                               |
| 216          | CDCl <sub>3</sub> | 8,06 (s, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 4,80-4,48 (m, 4 H), 4,10 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,15 (d, 2 H), 1,12-1,02 (m, 1 H), 0,59 (m, 2 H), 0,18 (m, 2 H)                     |
| 224          | CDCl <sub>3</sub> | 7,77 (d, 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 4,81 (d, 2 H), 4,63-4,38 (m, 2 H), 4,11 (d, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,72 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H)                                                        |
| 225          | CDCl <sub>3</sub> | .97 (m, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,77 (d, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 4,81 (d, 2 H), 4,64-4,39 (m, 2 H), 4,17 (d, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,73 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H)                                          |

Además de los 225 Ejemplos anteriores, los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas y preparaciones que se han mencionado anteriormente y se incluyen en el presente documento por la presente invención. Estos compuestos de Fórmula (1) incluyen:

- 5
- 2,2-dicloro-1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanona; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(metiltio)propan-1-ona;
- 10
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(metilsulfonil)propan-1-ona; (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(tietan-3-il)metanona; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ona; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propan-1-ona;
- 15
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfonil)propan-1-ona; (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-(metilsulfonil)ciclopropil)metanona; 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-(3-fluoro-1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)azetidín-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)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3-difluoropropan-1-ona;
- 20
- 2-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-N-metil-2-oxoetanosulfonamida; 2-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-N-isopropil-2-oxoetanosulfonamida; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona; 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona; (3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)(tietan-2-il)metanona;
- 25
- N-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)acetamida;

- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-mercapto-2-metilpropan-1-ona;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 5 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanonitrilo;
- 10 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3-difluoropropan-1-ona;
- Etanotioato de S-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo);
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-2-(metiltio)propan-1-ona;
- 15 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propan-1-ona;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-1-oxopropano-2-sulfonamida;
- 20 1-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)urea;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 25 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 30 (3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona
- (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
- 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 35 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)propan-1-ona;
- 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
- 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 40 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
- 45 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- (3-Fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;
- (3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
- 50 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;
- (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;
- 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 55 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)metanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 60 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
- 65 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-

- (1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 5 (3-{4-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 10 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 15 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 20 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 25 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{4-[5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 30 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 35 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;  
 40 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 45 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 50 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-Fluoro-3-{4-[5-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 55 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 60 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)metanona;  
 65 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-



- (metiltio)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 5 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 10 (3-{4-[5-(3,4-Difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 15 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 20 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 25 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 30 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 35 (3-{4-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 40 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 45 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 50 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 55 1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{4-[5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetid-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 60 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetid-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 65 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetid-1-il)-2-metilpropan-1-

ona;  
 ciclopropil(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)metanona;  
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-idrossi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)(1-ossidotietan-3-il)metanona;  
 (1,1-diossotietan-3-il)(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidina-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-fluoroazetidina-3-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzotriolo;  
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-idrossiazetidina-1-il)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-idrossi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)(1-ossidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)(1,1-diossotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)metanona;  
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridina-2-il)azetidina-1-il)-2-idrossi-2-

metilpropan-1-ona;  
 (3-fluoro-3-[5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il]-azetidin-1-il)-tietan-3-il-  
 metanona;  
 (3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)(1-oxidotietan-  
 3-il)metanona;  
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-  
 il)azetidin-1-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-  
 metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-  
 fluoroazetidin-1-il)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-(metilsulfonil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{5-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-  
 il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-  
 fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-metilpropan-1-ona;  
 (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-(metilsulfonil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-  
 2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{5-[5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-  
 tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-  
 oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-  
 il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-  
 fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-  
 metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-  
 il)metanona;  
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-  
 il)azetidin-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-  
 (metiltio)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-

(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-fluoro-3-{5-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{5-[5-(3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{5-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidin-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidin-1-

- il)(ciclopropil)metanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-{5-[5-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-3-fluoro-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;  
 (E)-N-(1-(3-(5-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 ciclopropil(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)metanona;  
 3,3,3-trifluoro-1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1,2-diazetidín-1-il)-2-(metiltio)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;  
 1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 (3-fluoro-3-{5-[5-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-azetidín-1-il)-tietan-3-il-metanona;  
 (3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;  
 (1,1-dioxidotietan-3-il)(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)metanona y  
 (E)-N-(1-(3-fluoro-3-(5-(5-(trifluorometil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)azetidín-1-il)-2-metilpropilideno)cianamida, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica y veterinariamente aceptables de los mismos.

### **Ensayos biológicos**

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se ensayó frente a pulgas, garrapatas, moscas y/o piojos marinos usando los procedimientos de ensayo descritos posteriormente.

#### **Ensayo de Alimentación de Mosca de los Cuernos (*Haematobia irritans*)**

Se disolvieron los compuestos de Fórmula (1) en DMSO y se añadieron alícuotas a sangre bovina con citrato en una placa de Petri recubierta de membrana. Se colocaron aproximadamente diez moscas con cuernos en cada placa de Petri y se recubrieron. Se permitió a las moscas alimentarse en las células sanguíneas tratadas. Las moscas se mantuvieron a aproximadamente 26,67 °C con un mínimo de aproximadamente 50 % de humedad relativa. Se examinó a las moscas con respecto a caída y mortalidad a aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos de puntos finales se registraron como una dosis letal al 90 % (LD<sup>90</sup>) en µg/ml. En este ensayo, los Ejemplos 8-10, 28, 32-34, 36, 38, 54, 160, 168-69, 171, 209 y 221 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,3 µg/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 LD<sup>90</sup> de ≤ 1 µg/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 LD<sup>90</sup> de ≤ 3 µg/ml

Ensayo Tópico de Mosca de los Establos (*Stomoxys calcitrans*)

Se disolvieron los compuestos de Fórmula (1) en acetona y se colocó 1 µl en el tórax de una mosca anestesiada (n=10). Se permitió a las moscas que se recuperaran y se incubaron durante 24 horas a temperatura ambiente. Se examinó a las moscas con respecto a caída y mortalidad a las 2 y 24 horas. Los datos de puntos finales se registraron como dosis letal al 90 % (LD<sup>90</sup>) en µg/mosca. En este ensayo, los Ejemplos 1 y 11 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,01 µg/mosca. Además en este ensayo, los Ejemplos 2, 9, 12 y 99 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,03 µg/mosca. Además en este ensayo, los Ejemplos 6, 16, 26, 28, 33, 36, 37 y 98 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,1 µg/mosca. Además en este ensayo, los Ejemplos 3, 14, 19, 27, 46, 84, 91 y 188 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 1 µg/mosca.

Ensayo de Alimentación de Membrana de Pulga (*Ctenocephalides felis*) Adulta

10 Se disolvieron los compuestos de Fórmula (1) en DMSO y se añadieron alícuotas a sangre bovina con citrato en una placa de Petri recubierta con membrana precalentada a 37 °C. Se colocaron tubos de alimentación que contenían aproximadamente 30-35 pulgas adultas en las placas de Petri. Se permitió a las pulgas alimentarse durante aproximadamente 2 horas. Se observó a las pulgas con respecto a caída y/o muerte a aproximadamente 2 y 24 horas. Se registraron los datos de puntos finales como una dosis letal al 90 % (LD<sup>90</sup>) en µg/ml. En este ensayo, el

15 Ejemplo 10 demostró una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,03 µg/ml. Además en este ensayo, los Ejemplos 27 y 36 demostraron una LD<sup>90</sup> de ≤ 0,1 µg/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<sup>90</sup> de ≤ 0,3 µg/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<sup>90</sup> de ≤ 1 µg/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<sup>90</sup> de ≤ 3 µg/ml.

Ensayo de Alimentación de Sangre de Garrapata Blanda (*Ornithodoros turicata*)

25 Se disolvieron los compuestos de Fórmula (1) en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron alícuotas a sangre bovina con citrato en una placa de Petri cubierta con membrana. Se colocó después la placa de Petri en una bandeja de calentamiento. Se colocaron aproximadamente 5 garrapatas de etapa ninfa en la membrana, se cubrieron y se dejó que se alimentaran. Se retiraron las garrapatas alimentadas y se colocaron en una placa de Petri con arena. Se observó a las garrapatas alimentadas a aproximadamente 24, 48 y 72 horas con respecto a parálisis y/o muerte. Los

30 datos de puntos finales se registraron como una ED<sup>100</sup> y/o una LD<sup>100</sup> en µg/ml. El control positivo fue fipronil y se usó DMSO para el control negativo. En este ensayo, los Ejemplos 11, 19, 40, 169 y 175 demostraron una ED<sup>100</sup> de ≤ 0,003 µg/cm<sup>2</sup>. 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<sup>100</sup> de ≤ 0,03 µg/cm<sup>2</sup>. En este ensayo, los

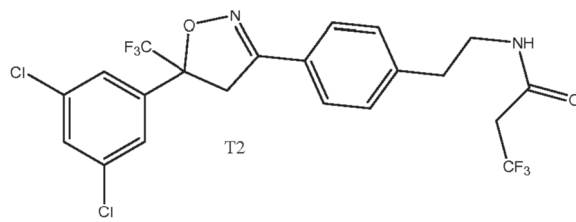
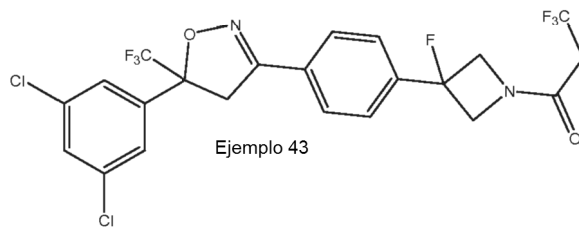
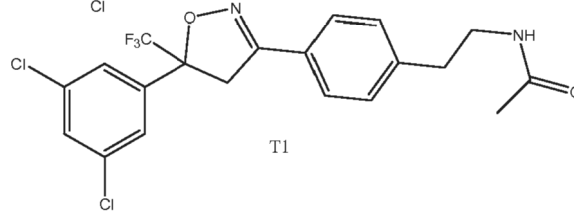
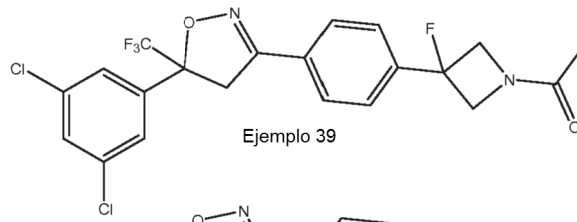
35 Ejemplos 1, 9, 22-25, 29-31, 35, 39, 49, 55, 57-58, 67, 69, 71, 75, 77, 82, 87, 104, 117, 136-140, 144, 148, 152-154, 160, 170, 187-188, 203-204, 207, 211, 214, 217, 220 y 223 demostraron una ED<sup>100</sup> de ≤ 0,3 µg/cm<sup>2</sup>. Además, en este ensayo, los Ejemplos 18, 89 y 91 demostraron una ED<sup>100</sup> de ≤ 1 µg/cm<sup>2</sup>. Además, en este ensayo, el Ejemplo 86 demostró una ED<sup>100</sup> de ≤ 3 µg/cm<sup>2</sup>.

Bioensayo de Copépodos (*Lepeophtheirus salmonis*)

40 Se disolvieron dos compuestos de Fórmula (1) en agua marina. El control negativo fue agua marina y el control positivo fue benzoato de emamectina. Se expusieron diez piojos del salmón preadultos/adultos durante 24 horas. Se controló a los piojos con respecto a motilidad y se registraron los datos de puntos finales como una concentración eficaz del 100 % (EC<sup>100</sup>) basándose en inmovilidad. En este ensayo, los Ejemplos 19 y 177 tuvieron un valor de CE<sup>100</sup> de 50 ppb.

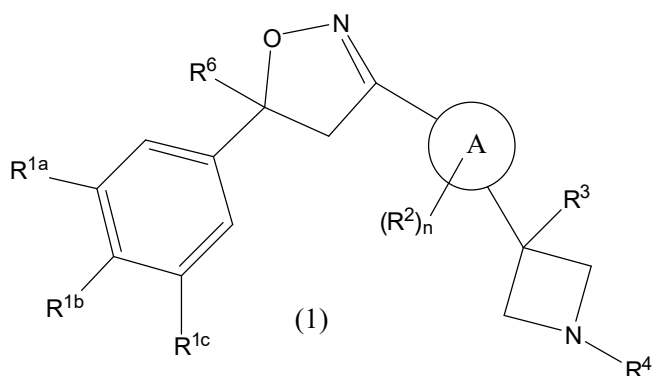
45 Datos Comparativos: Ensayo de Alimentación de Pulgas

Se ensayaron los compuestos comparadores T1 y T2 en el ensayo de alimentación de pulgas, como se ha descrito anteriormente y se compararon con los Ejemplos 39 y 43, respectivamente. Los compuestos T1 (documento WO2008/122375) y T2 (documento US2009/0156643) representan la técnica ejemplificada más cercana. Los datos representan el periodo de tiempo de 24 horas. Se registraron los datos de puntos finales como una dosis letal al 90 % (LD<sup>90</sup>) en µg/ml. En este ensayo, los Ejemplos 39 y 43 tuvieron una LD<sup>90</sup> de ≤ 3 y ≤ 1 µg/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Ambos compuestos comparadores T1 y T2 tuvieron valores de LD<sup>90</sup> de ≥ 30 µg/cm<sup>2</sup>.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (1)



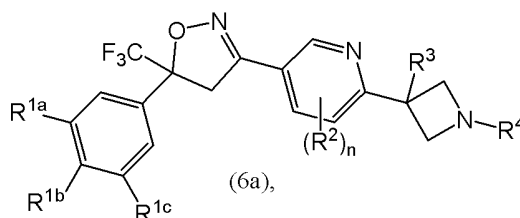
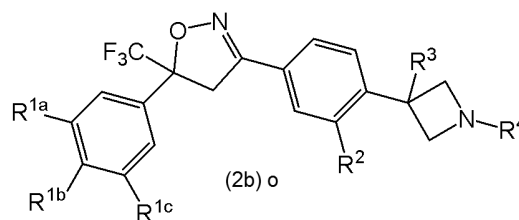
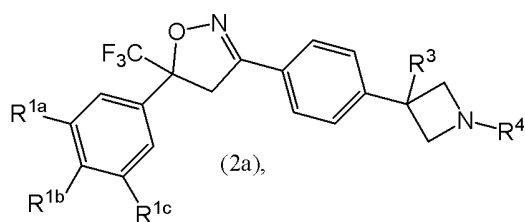
en la que

- 5 A es fenilo, naftilo, piridinilo o benzo[1,2,5]tiadiazol;  
 cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub> o -S(O)<sub>p</sub>R;  
 R<sup>2</sup> es halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, hidroxilo, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R u -OR;  
 10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, nitro, -SC(O)R, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>b</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>, -ONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, N<sub>3</sub>, -NHR<sup>4</sup>, -OR o -S(O)<sub>p</sub>R;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(S)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, -C(NR<sup>7</sup>)R<sup>5</sup>, -C(NR<sup>7</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, fenilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>;  
 15 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 20 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;  
 R<sup>a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; en donde el alquilo y el alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;  
 R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> o heterocicloalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente  
 25 seleccionado entre hidroxilo, ciano, halo o -S(O)<sub>p</sub>R;  
 R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> o heterocicloalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R, -SH, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -SC(O)R<sup>b</sup>, -SCN o -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 30 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -SC(O)R<sup>c</sup>, -SCN o -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y donde los restos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> fenilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar además opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, oxo, =S, =NR<sup>7</sup>,  
 35 hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>R y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 n es el número entero 0, 1 o 2, y cuando n es 2, cada R<sup>2</sup> puede ser idéntico o diferente entre sí; y  
 p es el número entero 0, 1 o 2 y en la que el heterociclo es un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, O o S y en el que el heteroarilo es un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo aromático condensado de 8 a  
 40 10 miembros conteniendo cada uno o más heteroátomos seleccionado cada uno independientemente entre N, O o S;

y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (2a), (2b) o (6a)





en las que

cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es halo, ciano, hidroxilo, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> u -OR; y  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, hidroxilo, N<sub>3</sub> o ciano;

5

y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  
 cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo y -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es halo, ciano, hidroxilo o -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, N<sub>3</sub> o ciano; y  
 R<sup>4</sup> es -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(S)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, -C(NR<sup>7</sup>)R<sup>5</sup> o -C(NR<sup>7</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup>, y sales veterinarias de los  
 mismos.

10

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  
 R<sup>2</sup> es ciano o -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, hidroxilo, N<sub>3</sub> o ciano;  
 R<sup>4</sup> es -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>5</sup> o -C(NR<sup>7</sup>)R<sup>5</sup>; y

15

sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-(3-fluoro-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-1-il)etanona;  
 20 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-  
 25 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;  
 30 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-fluoroazetidín-1-il)propan-1-  
 ona;  
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)butan-1-  
 35 ona;  
 2-ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-  
 il)etanona;  
 3-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-  
 oxopropanonitrilo;  
 40 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-  
 (metiltio)etanona;

- 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metoxietanona;  
 ciclobutil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
- 5 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;  
 1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 10 N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
- 15 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;  
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiázetidín-1-il)metanona;  
 ciclobutil(3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiázetidín-1-il)metanona;
- 20 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
- 25 N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiázetidín-1-carboxamida;
- 30 N-ciclopropil-3-(4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-hidroxiázetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;
- 35 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;
- 40 3-(4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-hidroxiázetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-etil-3-hidroxiázetidín-1-carboxamida;
- 45 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-N-ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-carboxamida;  
 3-(4-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoro-N-metilazetidín-1-carboxamida;
- 50 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanona;  
 ciclopropil(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)metanona;  
 2-Ciclopropil-1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
- 55 3-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo;  
 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 60 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metoxietanona;  
 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)propan-1-ona;  
 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)butan-1-ona;
- 65 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidín-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-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 3-[4-(1-acetil-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]}fenil)-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 50 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;  
 (3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
- 55 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;
- 60 3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-1-(ciclopropanocarbonil)azetidin-3-carbonitrilo;  
 1-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidin-3-carbonitrilo;
- 65 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-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-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-fluoroazetidín-1-il]-2-oxoetanol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(1-butiril-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
1-[(3-[4-{5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)]azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol;  
5-(3,5-diclorofenil)-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-[1-(ciclopropilacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(1-acetilazetidín-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-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(1-butirilazetidín-3-il)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(1-butirilazetidín-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)]azetidín-1-il]-2-oxoetanol;  
1-[(3-[4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)]azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol;  
5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(metiltio)acetil]azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(ciclopropilacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetidín-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)]azetidín-1-il]-3-oxopropanonitrilo;  
1-[(3-[4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)]azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol;  
5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-(1-butirilazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
1-[(3-[4-{5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)]azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol;  
3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-(4-[1-(metiltio)acetil]azetidín-3-il)fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
3-[4-[1-(metoxiacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[1-(metiltio)acetil]azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[1-(metoxiacetil)azetidín-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)]azetidín-1-il)carbonil]ciclopropanol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(1-isobutirilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[1-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-3-fluoroazetidín-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)azetidín-3-ol;  
5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidín-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]azetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil]formamida;  
4-[(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]piridazina;  
1-[2-(3-[4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]-3-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil]-1H-1,2,4-triazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-[(metilsulfonil)acetil]azetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1H-pirazol-1-ilacetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[3-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-[1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)carbonil]azetidín-3-ol;

- 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol;
- 3-[4-(1-but-3-enoil-3-fluoroazetidín-3-il)fenil]-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 2-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-N,N-dimetil-2-oxoetanosulfonamida;
- 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-[(trifluorometil)tio]acetil)azetidín-3-il]fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-(2-metoxipropanoil)azetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-[1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-4-oxobutan-2-ol;
- 4-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoroazetidín-1-il)-4-oxobutan-2-ol;
- 3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[3-cloro-1-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-il]fenil}-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3-clorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-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)-azetidín-3-ol;
- 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-4-oxobutan-2-ol;
- 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-(4-{3-fluoro-1-[(metilsulfinil)acetil]azetidín-3-il}fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[3-azido-1-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-[4-(3-azido-1-propionilazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetilo];
- 5-(3-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3-clorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-propionilazetidín-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-{4-[1-(azetidín-1-ilcarbonil)-3-fluoroazetidín-3-il]fenil}-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 1-(ciclopropilcarbonil)-3-{4-[(5R)-5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidín-3-ol;
- 5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-3-[4-(3-fluoro-1-isobutirilazetidín-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-fluoroazetidín-1-il)-2-oxoetil]sulfonyl}acetónitrilo;
- 1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-3-metanosulfonyl-propan-1-ona;
- 1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonyl)-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-azetidín-1-il)-2-oxo-etanosulfónico;
- 2-Bencenosulfonyl-1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-etanona;
- 1-(3-{4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidín-1-il)-2-metanosulfonyl-propan-1-ona;
- (1-Ciclopropanocarbonil-3-{4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-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}-azetidina-1-il)-ciclopropil-metanona;
- 3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 5 N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-idrossi-N-propilazetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-idrossi-N,N-dimetilazetidina-1-carboxamida;
- 10 N-etil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidina-1-carboxamida;
- 3-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidina-1-carboxamida;
- 15 3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-etilazetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-metilazetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-N-ciclopropilazetidina-1-carboxamida;
- 20 N-ciclopropil-3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-ciclopropil-3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-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)azetidina-1-carboxamida;
- 25 3-fluoro-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoro-N,N-dimetilazetidina-1-carboxamida;
- 30 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoro-N-(3,3,3-trifluoropropil)azetidina-1-carboxamida;
- 3-(4-{5-[3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-fluoro-N-oxetan-3-ilazetidina-1-carboxamida;
- 3-azido-N,N-dimetil-3-{4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 35 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidina-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 2-(1-acetil-3-fluoroazetidina-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 40 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)azetidina-3-il]benzotriolo;
- 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-propionilazetidina-3-il)benzotriolo;
- 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-isobutirilazetidina-3-il)benzotriolo;
- 45 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-glicolilazetidina-3-il)benzotriolo;
- 2-(1-butiril-3-fluoroazetidina-3-il)-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 2-[1-(ciclobutilcarbonil)-3-fluoroazetidina-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 50 2-[1-(ciclopentilcarbonil)-3-fluoroazetidina-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-[3-fluoro-1-(metoxiacetil)azetidina-3-il]benzotriolo;
- 2-[1-(ciclopropilacetil)-3-fluoroazetidina-3-il]-5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzotriolo;
- 55 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-fluoro-1-pentanoilazetidina-3-il)benzotriolo;
- 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-{3-fluoro-1-[(metiltio)acetil]-azetidina-3-il}benzotriolo;
- 60 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-fluoroazetidina-3-il]-5-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina;
- (3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidina-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
- (3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidina-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
- 65 1-(3-(4-{5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il}fenil)-3-fluoroazetidina-1-il)-2-

metilpropano-1-tiona;  
 (1-(3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-fluoroazetidín-1-il)-2-  
 metilpropilideno)cianamida;  
 (1-(3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenil}-azetidín-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-azetidín-1-il)-2-  
 metanosulfonil-etanona,

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

6. Una composición farmacéutica o veterinaria, que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula (1) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que además comprende un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional.

7. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente al menos un agente veterinario adicional seleccionado del grupo que consiste en abamectina, ivermectina, avermectina, moxidectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, doramectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, indoxacarb, closantel, triclabendazol, clorsulon, refoxanida, niclosamida, praziquantel, epsiprantel, 2-desoxoparahercuamida, piripol, pirafluprol, lufenuron, espiromesifen, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizona, tibendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalil, pirimidifen, pirfluquinazon, oxima de milbemicina, milbemicina, DEET, demiditraz, amitraz, fipronil, regulador del crecimiento de insectos, permetrina y piretrina o mezclas de los mismos.

8. La composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho al menos un agente veterinario adicional se selecciona entre oxima de milbemicina, selamectina, praziquantel, pamoato de pirantel y moxidectina o mezclas de los mismos.

9. Un compuesto o composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.

10. Un compuesto o composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o control de una infección o infestación parasitaria en un animal.

11. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el caso en el que el animal es un animal de compañía o ganado.

12. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el caso en el que el animal de compañía es un perro.

13. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ganado es ganado vacuno.

14. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el animal es un ave.

15. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el animal es un pez.