COMPUESTOS BICÍCLICOS EN PUENTE COMO MODULADORES DEL RECEPTOR FARNESOIDE X

REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense de acta N.° 62/580.075, presentada el 1 de noviembre de 2017, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere, en general, a compuestos útiles como moduladores del receptor farnesoide X (FXR), a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a su uso en tratamientos, en especial, en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos y afecciones para las que se indica un modulador del FXR.

El FXR o NR1H4 (subfamilia 1 de receptores nucleares, grupo H, miembro 4) es un receptor nuclear que puede activar la expresión de genes diana específicos de una manera dependiente de ligando. El FXR se expresa en el hígado, a través del tubo gastrointestinal, el colon, los ovarios, la glándula suprarrenal, los riñones y en la vesícula biliar y la vía biliar en seres humanos. El FXR forma un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) y se fija a elementos de respuesta específicos en genes diana para regular la transcripción génica (B. M. Forman et al., Cell 1995; 81: 687; W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). En general, el heterodímero FXR/RXR se fija a una repetición invertida de una secuencia consenso de hexanucleótidos (AGGTCA) separada mediante un solo nucleótido, es decir, una secuencia IR-1. Los ligandos fisiológicos relevantes de FXR son ácidos biliares que incluyen ácido quenodesoxicólico y su conjugado con taurina (D. J. Parks et al., Science 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., Science 1999; 284: 1362). La activación del FXR regula la expresión de múltiples genes que codifican enzimas y transvehículoes implicados en la síntesis de ácido biliar, ingreso y efluencia del hígado e intestino, que da como resultado una disminución neta del total de ácidos biliares endógenos en un bucle de retroalimentación negativa. El FXR está implicado en la

señalización paracrina y endocrina mediante la regulación ascendente de la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 15 (roedores) o 19 (primates) de citocina, que también puede contribuir a la regulación de las concentraciones de ácido biliar (Holt et al., Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki et al., Cell Metab 2005; 2: 217). Por lo tanto, se considera que el FXR es un regulador clave de la homeostasis de ácido biliar.

Un uso de los agonistas del FXR es para el tratamiento de enfermedades en las que los ácidos biliares se desregulan, que incluyen enfermedades colestásicas (por ejemplo, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) que pueden derivar en fibrosis, cirrosis, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática, y pueden provocar la muerte. Las concentraciones elevadas de ácido biliar en el hígado no solo tienen efectos perjudiciales, los ácidos biliares también afectan la microflora y la integridad del intestino delgado. La obstrucción del flujo biliar en seres humanos o roedores causa la proliferación de bacterias intestinales y lesiones mucosas, lo que puede provocar translocación bacteriana a través de la barrera mucosa e infecciones sistémicas (Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149–154). Los ratones que no tienen el FXR tienen mayores niveles ileales de bacterias y barrera epitelial comprometida, mientras que la activación del FXR intestinal tiene una función importante para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano y mantener la integridad del epitelio intestinal (Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925). Con el tiempo, de manera espontánea, los ratones nulos para FXR desarrollan carcinoma hepatocelular, y esto se puede anular mediante la reactivación selectiva del FXR en el intestino (Degirolamo et al., Hepatology 61: 161-170). La activación farmacológica del FXR con un agonista de molécula pequeña o expresión transgénica del FXR en el intestino puede normalizar las concentraciones de ácido biliar, disminuir la proliferación celular en las vías biliares hepáticas, y disminuir la infiltración celular inflamatoria, el área necrótica y la fibrosis hepática en modelos de roedores de colestasis (Liu et al., J. Clin. Invest. 2003; 112:1678–1687; Modica et al., Gastroenterology. 2012; 142: 355-365). Algunos de estos efectos beneficiosos que se observaron en los modelos preclínicos de colestasis se han

reproducido en pacientes humanos, y los agonistas del FXR, ácido obeticólico (OCA u OCALIVA™), se han aprobado para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm).

Además de controlar la homeostasis de ácido biliar, los agonistas del FXR regulan la expresión hepática de cientos de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo y el transporte de colesterol y lípidos, homeostasis de glucosa, inflamación, quimiotaxia y apoptosis, entre otras vías (Zhan et al., PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., J Hepatol 2016; 64: 1158-1166). En concordancia con estos efectos amplios sobre la expresión génica, los agonistas del FXR también se han investigado en modelos preclínicos de fibrosis, cáncer, enfermedades inflamatorias y trastornos metabólicos, que incluyen dislipidemia, obesidad, diabetes de tipo 2, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) y síndrome metabólico (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057).

Los agonistas del FXR también se investigan con ensayos clínicos en seres humanos para el tratamiento de la NAFLD, una forma más avanzada de hepatopatía grasa, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y las complicaciones asociadas. La NAFLD es una de las causas más comunes de la enfermedad hepática crónica del mundo en la actualidad (Vernon et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:274–285). Los factores de riesgo para desarrollar la NAFLD incluyen obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM), resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. En un ensayo clínico de 6 semanas en pacientes con T2DM y con NAFLD, el agonista del FXR OCA, en términos estadísticos, mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina y disminuyó el peso corporal, lo que mostró efectos beneficiosos sobre algunos de estos factores de riesgo (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). La NASH es la forma más grave y progresiva de la NAFLD, e incluye los descubrimientos histológicos de esteatosis hepática, inflamación y degeneración del balonamiento con distintas cantidades de fibrosis pericelular (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61:1392-1405). En un ensayo clínico de 72 semanas en pacientes con NASH, el OCA, en términos estadísticos,

mejoró significativamente la esteatosis hepática, la inflamación lobular, el balonamiento de hepatocitos y la fibrosis según se determinó mediante análisis histológicos de biopsias hepáticas (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Estos datos también implican el potencial de los agonistas del FXR para mostrar beneficios en resultados clínicos, dado que la NASH es la segunda causa más importante de carcinoma hepatocelular (HCC) y trasplante de hígado en los Estados Unidos (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

La presente invención proporciona compuestos novedosos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados a la actividad del receptor farnesoide X (FXR) de un paciente que lo necesita.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb), así como los subgéneros y las especies de estos, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y solvatos de aquellos, que son útiles como moduladores del FXR.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos, ya sea solos o en combinación con uno o más de los agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados a la actividad del receptor farnesoide X (FXR) en un paciente que necesita dicho tratamiento mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden

relacionarse con fibrosis patológica. Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con uno o más compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, por ejemplo, uno a dos, de otros agentes terapéuticos.

Los compuestos de la invención se pueden usar como un agente único o en combinación con otros agentes en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionados de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) y cirrosis biliar primaria (PBC). Los compuestos de la invención se pueden usar como un agente único o en combinación con otros agentes en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

Los compuestos de la invención se pueden usar para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes luego de analizar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

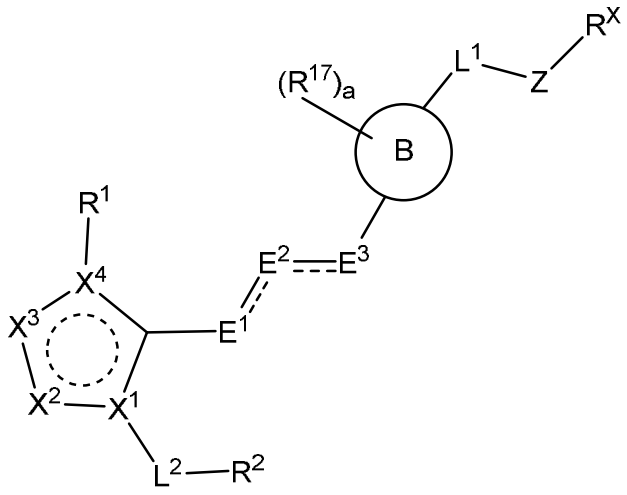
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente solicitud proporciona compuestos, que incluyen todos los estereoisómeros, solvatos, profármacos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y formas de solvato de aquellos, de acuerdo con la Fórmula (I). La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de aquellos, y, de manera opcional, al menos un agente terapéutico adicional. Además, la presente solicitud proporciona métodos para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad modulada por FXR o un trastorno, por ejemplo, fibrosis biliar, fibrosis hepática, fibrosis renal, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria (PSC), cirrosis biliar primaria (PBC) y fibrosis pancreática, mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I),

o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

X^1 y X^4 son, cada uno independientemente, C o N;

X^2 y X^3 son, cada uno independientemente, CR^3, N, NR^4, O o S;

el círculo discontinuo indica un anillo aromático formado por X^1, X^2, X^3, X^4 y el átomo de carbono;

E^1 y E^3 son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, N, NR^6, CR^5 o $CR^{5a}R^{5b}$;

E^2 es O, S, N, NR^8, CR^7 o $CR^{7a}R^{7b}$; en donde (E^1 y E^2) o (E^3 y E^2) forman un enlace simple o un enlace doble; siempre que (1) los enlaces entre (E^1 y E^2) y (E^3 y E^2) no sean ambos enlaces dobles; y (2) no más de uno de E^1, E^2 y E^3 sea O, S, N o NR^8;

la línea discontinua es un enlace covalente opcional; “opcional” significa que es un enlace covalente que está presente o ausente;

El anillo B es un cicloheteroalquilo o cicloalquilo en puente de 5 a 8

miembros; y el punto de unión a L^1 o Z es un átomo de carbono; y cada uno del cicloalquilo y cicloheteroalquilo incluye, independientemente, entre otros, mono-, bi-, poli- *[omisión en el texto fuente]*, y sistemas de anillo en puente;

L^1 es un enlace covalente, O, S, NR^{16}, –C(S)NH–, $C_{1–3}$ alquileno, $C_{1–3}$ heteroalquileno, $C_{2–4}$ alquenileno, $C_{2–4}$ alquinileno, arilo, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde el alquileno, heteroalquileno, arilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^9; por ejemplo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros incluye, entre otros, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirazol, imidazol, isotiazol, tiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, furano, tiofeno, pirano, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina;

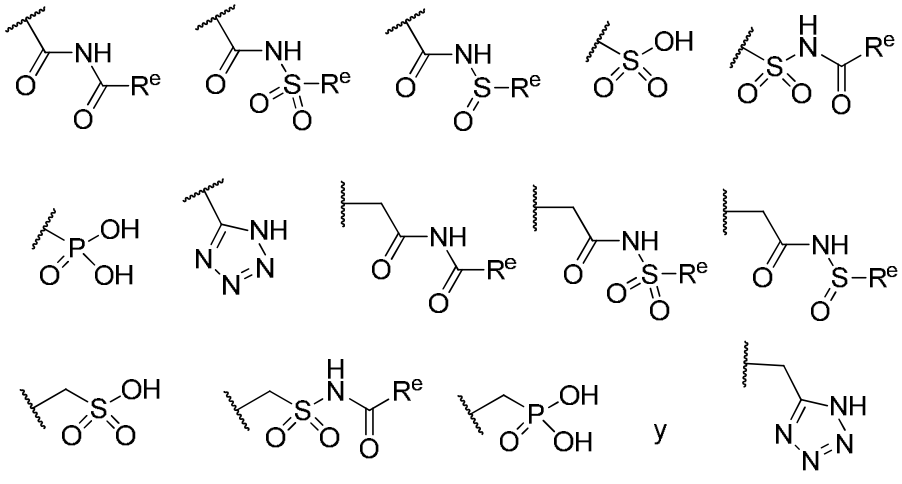
Z es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 5 R^{10};

L^2 son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, NR^{17}, $C_{1–3}$ alquileno o $C_{1–3}$ heteroalquileno, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^{11};

R^X es $–(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$ o $–O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$;

e es 0 o 1;

R^Z se selecciona de –CN, –OH, $–C(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{14a}R^{14b}$,



;

R^e es $C_{1–6}$ alquilo, $C_{3–6}$ cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,

alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o fenilo;

R^1 es $C_{1–6}$ alquilo, $C_{3–5}$ cicloalquilo o $C_{4–6}$ heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^{15};

R^2 es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 5 R^{16};

R^3 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, $C_{1–6}$ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^4, R^6, R^8, R^{16} y R^{17} son, cada uno independientemente, hidrógeno, $C_{1–6}$ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

R^5 es hidrógeno, $C_{1–6}$ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{7a} y R^{7b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, $C_{1–6}$ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^9 y R^{11} son, cada uno independientemente, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{3–6}$ cicloalquilo, $C_{4–6}$ heterociclilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

a es un entero de 0, 1, 2 o 3;

R^{10} y R^{16} son, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, $–OR^a$, $–SR^a$, =S, $–NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $–NO_2$, $–S(O)_2R^a$, $–S(O)_2NHR^b$, $–S(O)_2NR^cR^c$, $–S(O)_2OR^b$, $–OS(O)_2R^b$, $–OS(O)_2OR^b$, $–P(O)(OR^b)(OR^b)$, $–C(O)R^b$, $–C(NR^b)R^b$, $–C(O)OR^b$, $–C(O)NR^cR^c$, $–C(NR^b)NR^cR^c$, $–OC(O)R^b$, $–NR^bC(O)R^b$, $–OC(O)OR^b$, $–NR^bC(O)OR^b$, $–OC(O)NR^cR^c$, $–NR^bC(O)NR^cR^c$, $–NR^bC(NR^b)R^b$, $–NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{1–6}$ haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, carbociclilo, o heterociclilo; en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, en sí mismos o como parte de otro grupo, se sustituyen, cada uno

independientemente, con 0 a 5 R^d;

R^a se selecciona de $C_{1–6}$ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^b es, cada uno independientemente, hidrógeno o R^a;

R^c es, cada uno independientemente, R^b o, alternativamente, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^d se seleccionan, cada uno independientemente, de R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalcoxi, heterocicliloxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi, aralquiloxi, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, $–OR^a$, $–SR^a$, =S, $–NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $–NO_2$, $–S(O)_2R^a$, $–S(O)_2NHR^b$, $–S(O)_2NR^cR^c$, $–S(O)_2OR^b$, $–OS(O)_2R^b$, $–OS(O)_2OR^b$, $–P(O)(OR^b)(OR^b)$, $–C(O)R^b$, $–C(NR^b)R^b$, $–C(O)OR^b$, $–C(O)NR^cR^c$, $–C(NR^b)NR^cR^c$, $–OC(O)R^b$, $–NR^bC(O)R^b$, $–OC(O)OR^b$, $–NR^bC(O)OR^b$, $–NR^bC(O)NR^cR^c$, $–NR^bC(NR^b)R^b$ y $–NR^bC(NR^b)NR^cR^c$;

R^{12a} y R^{12b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, $C_{1–6}$ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o, alternativamente, R^{12a} y R^{12b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 o 4 miembros;

R^{13} es hidrógeno, $C_{1–10}$ alquilo o glucosilo.

R^{14a} y R^{14b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, $C_{1–6}$ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

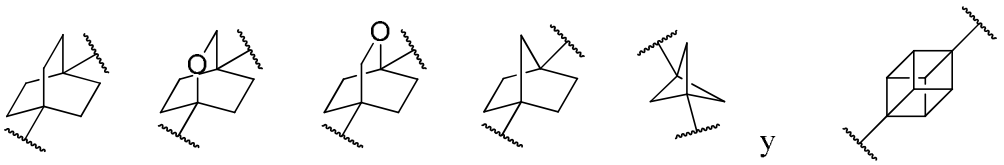
R^{15} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, $C_{1–6}$ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), X^2

es N o NR^4.

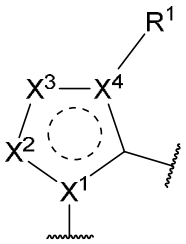
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el punto de unión con E^3 o E^2 también es un átomo de carbono.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el anillo B es una porción seleccionada de

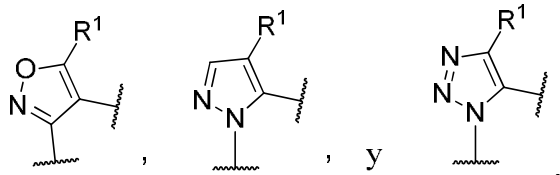


.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), la porción

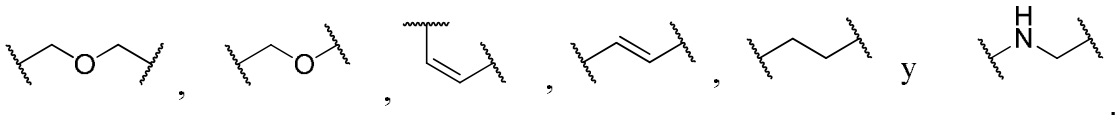


es una porción del anillo seleccionada de



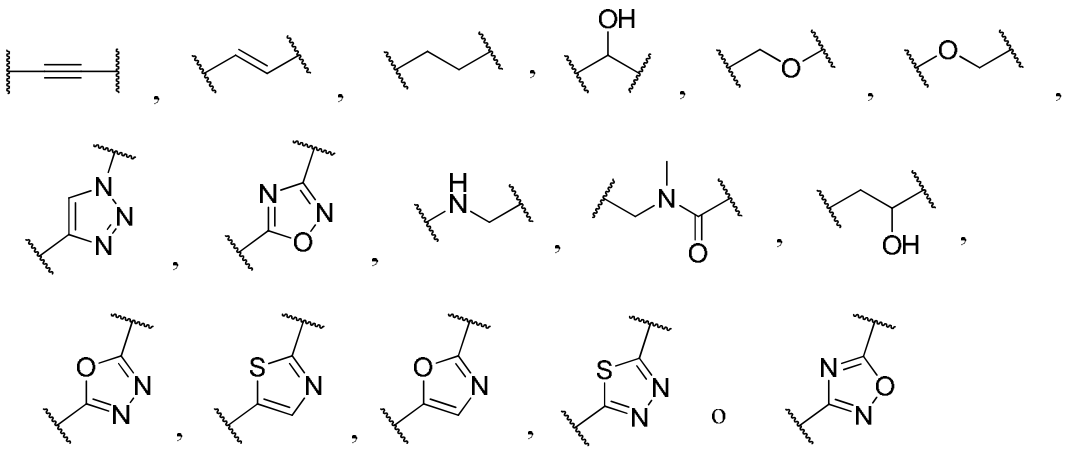
.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de



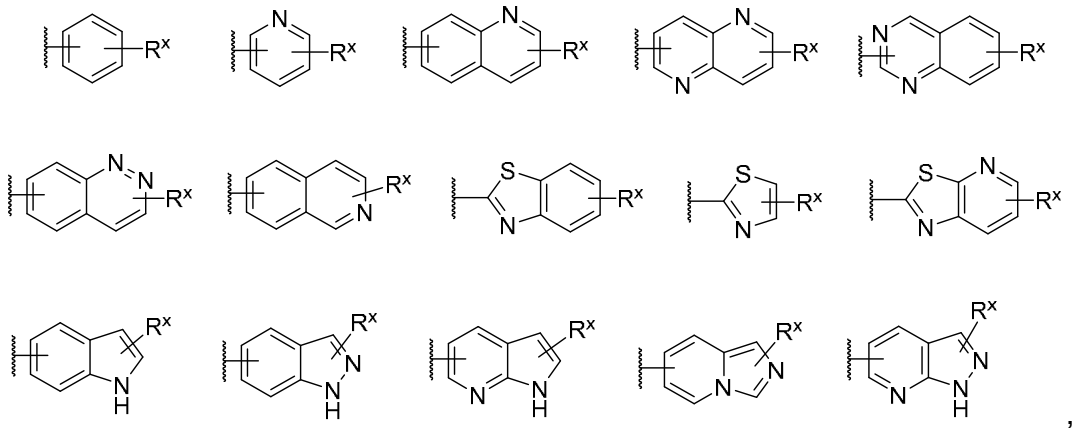
.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), L^1 es un enlace covalente,



En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), Z es fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloheteroalquilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 5 R^{10}, en donde R^8 es igual al que se definió anteriormente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), -Z-R^X se selecciona de



en donde la porción Z también se sustituye con 0 a 3 R^{10}, y R^{10} es igual al que se definió anteriormente.

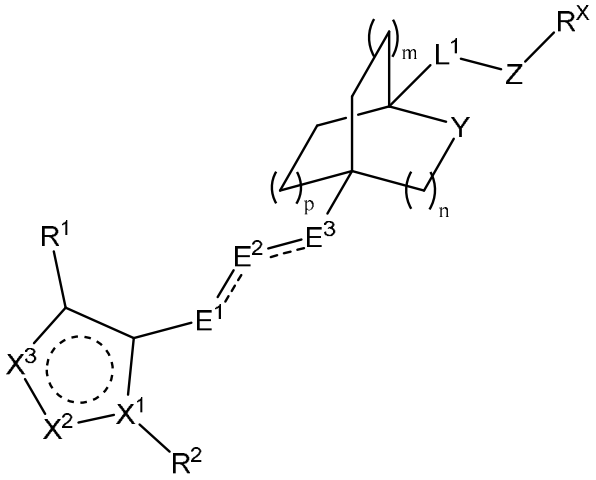
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R^1 es $C_{1–3}$ alquilo o $C_{3–5}$ cicloalquilo.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R^2 es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^{10}.

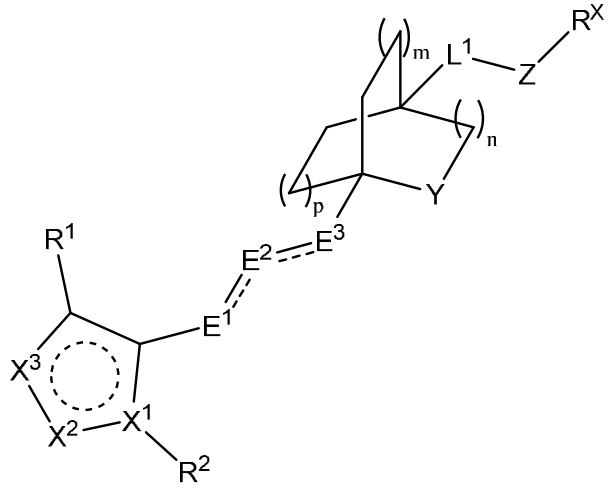
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), L^2 es un enlace covalente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R^X es –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$, $–C(O)OCH_3$, $–CH_2C(O)OCH_3$, $–C(O)NH\text{-}S(O)_2\text{-}CH_3$ o tetrazolilo.

En una forma de realización de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) está representado por la Fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa) o



(IIb),

en donde

X^1 es C o N;

X^2 y X^3 son, cada uno independientemente, CH, N, O o S;

E^1 y E^3 son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, N, NH, CH o CH_2;

E^2 es O, S, N, NH, CH o CH_2; en donde (E^1 y E^2) o (E^3 y E^2) forman un

enlace simple o un enlace doble; siempre que (1) los enlaces entre (E^1 y E^2) y (E^3 y E^2) no sean ambos enlaces dobles; y (2) al menos uno de E^1, E^2 y E^3 no sea O, S, N o NH;

Y es O, S, NH o CH_2;

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

L^1 es un enlace covalente, $C_{1–3}$ alquileno, $C_{1–3}$ heteroalquileno, $C_{2–4}$ alquenileno, $C_{2–4}$ alquinileno, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde el alquileno, heteroalquileno, arilo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^9;

Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^{10};

R^X es –C(O)OH;

R^1 es $C_{1–6}$ alquilo o $C_{3–5}$ cicloalquilo, en donde el alquilo o cicloalquilo se sustituyen con 0 a 3 R^{15};

R^2 es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo se sustituyen con 0 a 3 R^{16}; y

R^9, R^{10}, R^{15} y R^{16} son iguales a los que se definieron anteriormente.

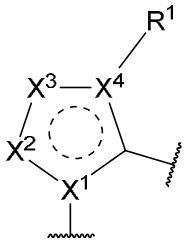
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), m, n y p son 1; e Y es O o CH_2.

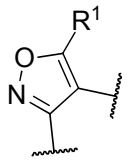
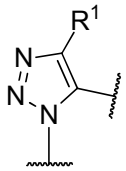
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), Y es CH_2; y L^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y Z es fenilo o heteroarilo de 6 miembros; o alternativamente L^1 es un enlace covalente; y Z es heteroarilo de 5 a 10 miembros; o alternativamente L^1 es $C_{1–3}$ alquileno, $C_{1–3}$ heteroalquileno o $C_{2–4}$ alquinileno; y Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^9.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), Y es O; y L^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y Z es fenilo o

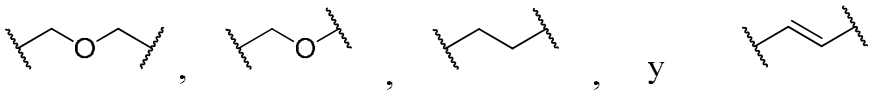
heteroarilo de 6 miembros; o alternativamente L^1 es un enlace covalente; y Z es heteroarilo de 5 a 10 miembros; o alternativamente L^1 es $C_{1–3}$ heteroalquileno o $C_{2–4}$ alquinileno; y Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^9.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), la porción

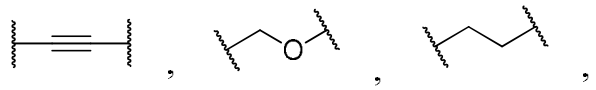


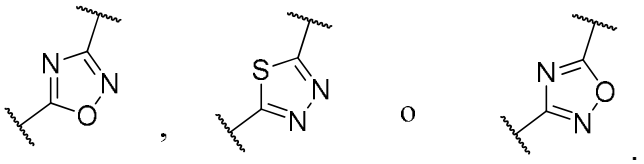
es una porción del anillo seleccionada de  y  .

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de



En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), L^1 es un enlace covalente, o





En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 3 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^1 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^2 es N.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^3 es O.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^4 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C, y X^4 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), uno de X^2 y X^3 es N, y el otro de X^2 y X^3 es O.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^2 es N, y X^3 es O.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^2 es O, y X^3 es N.

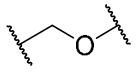
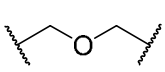
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^1 es C; X^2 es N; y X^3 es O.

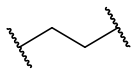
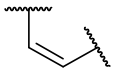
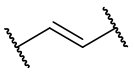
En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C; uno de X^2 y X^3 es N, y el otro de X^2 y X^3 es O; y X^4 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; y X^4 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C; X^2 es O; X^3 es N; y X^4 es C.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), X^1 es N; X^2 es N; y X^3 es N.

En una forma de realización de la Fórmula (I), E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  y  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  ,  y  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), R^1 es ciclopropilo.

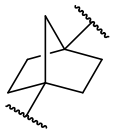
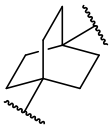
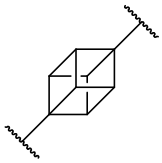
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16}.

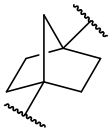
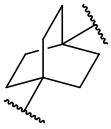
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), R^2 es fenilo sustituido con 0 a 2 R^{16}.

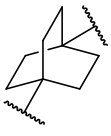
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), R^2 es piridinilo sustituido con 0 a 2 R^{16}.

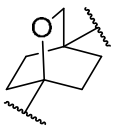
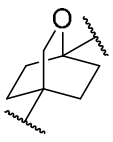
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (Iib), cada R^{16} es independientemente F, Cl, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o $–OCF_3$.

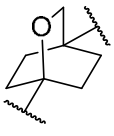
En una forma de realización de la Fórmula (I), L^2 es un enlace covalente.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es una porción seleccionada de  ,  ,  y  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es una porción seleccionada de  y  .

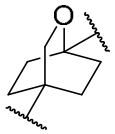
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es  .

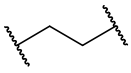
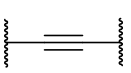
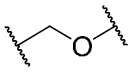
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es una porción seleccionada de  y  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), el anillo B es .

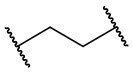
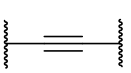
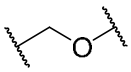
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula

(IIb), el anillo B es  .

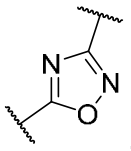
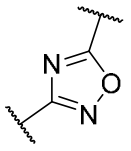
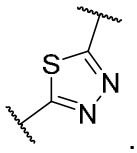
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), L^1 es un enlace covalente,  ,  o  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIb), L^1 es un enlace covalente.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), L^1 es:

 ,  o  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), L^1 es:

 ,  o  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es fenilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es fenilo, piridinilo, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es fenilo sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es piridinilo sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es benzo[d]tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es

quinolinilo sustituido con 0 a 2 R^{10}.

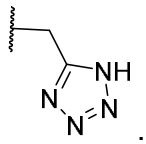
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), Z es isoquinolinilo sustituido con 0 a 2 R^{10}.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

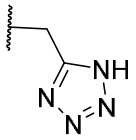
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), cada R^{10} es independientemente $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo,

azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), R^x es –C(O)OH, –CH_2C(O)OH o  .

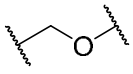
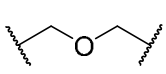
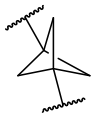
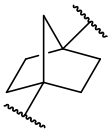
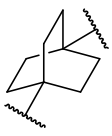
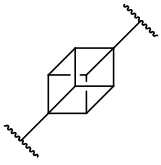
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), R^x es –C(O)OH o –CH_2C(O)OH.

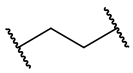
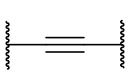
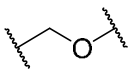
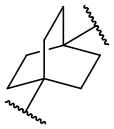
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), R^x es –C(O)OH.

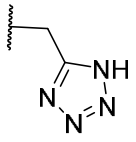
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), R^x es  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), a es 0 o 1.

En una forma de realización de la Fórmula (I), a es 0.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; X^4 es C; R^1 es ciclopropilo; L^2 es un enlace covalente; R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16}; E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  y  ; y el anillo B es una porción seleccionada de  ,  ,  y  .

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (IIa) o (IIb), L^1 es un enlace covalente,  ,  , o  ; el anillo B es  ; y Z es fenilo, piridinilo, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido

con 0 a 2 R^{10}; R^x es –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, o  ; y cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, –CH_3, –CH_2CH_3, –$CH_2CH_2CH_3$, –$CH(CH_3)_2$, –CHF_2, –CF_3, –CF_2CH_3, –CH_2OCH_3, –OCH_3, –OCH_2CH_3, –$OCH(CH_3)_2$, –$OCHF_2$, –OCF_3, –OCH_2CHF_2, –OCH_2CF_3, –$OCH_2C(CH_3)_2OH$, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, –$OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, –$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, –$O(C_{3–5}$ cicloalquilo), –$N(CH_3)_2$, –$S(O)_2CH_3$, –CH_2(ciclopropilo), –CH_2(oxetanilo), –OCH_2(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), –OCH_2(ciclopropilo), –OCH_2(ciclobutilo), –OCH_2(oxetanilo), –OCH_2CH_2(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

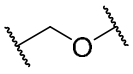
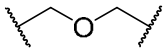
X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; X^4 es C;

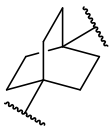
R^1 es ciclopropilo;

L^2 es un enlace covalente;

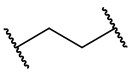
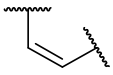
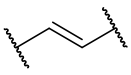
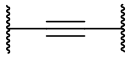
R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16};

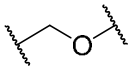
cada R^{16} es independientemente F, Cl, –CH_3, –CF_3, –OCH_3 o –OCF_3

E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  y  ;

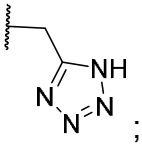
el anillo B es  ;

a es 0;

L^1 es un enlace covalente,  ,  ,  ,  o

 ;

Z es fenilo, piridinilo, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10};

R^x es –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$ o  ; y

cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

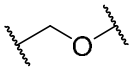
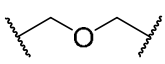
X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; X^4 es C;

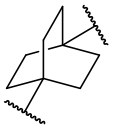
R^1 es ciclopropilo;

L^2 es un enlace covalente;

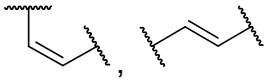
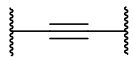
R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16};

cada R^{16} es independientemente F, Cl, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o $–OCF_3$;

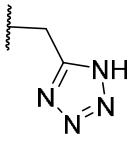
E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  y  ;

el anillo B es  ;

a es 0;

L^1 es  , o  ;

Z es fenilo, piridinilo, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10};

R^x es –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$, o  ; y

cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

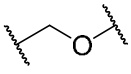
X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; X^4 es C;

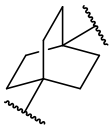
R^1 es ciclopropilo;

L^2 es un enlace covalente;

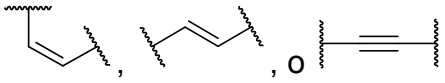
R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16};

cada R^{16} es independientemente F, Cl, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o $–OCF_3$;

E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  ;

el anillo B es  ;

a es 0;

L^1 es  ;

Z es fenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10};

R^x es –C(O)OH; y

cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, –O($C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

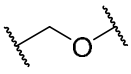
X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; X^4 es C;

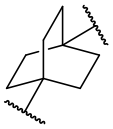
R^1 es ciclopropilo;

L^2 es un enlace covalente;

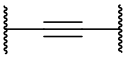
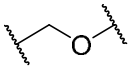
R^2 es piridinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{16};

cada R^{16} es independientemente F, Cl, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o $–OCF_3$;

E^1, E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de  ;

el anillo B es  ;

a es 0;

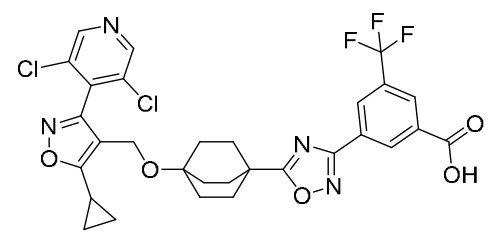
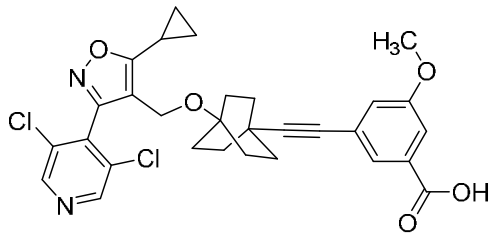
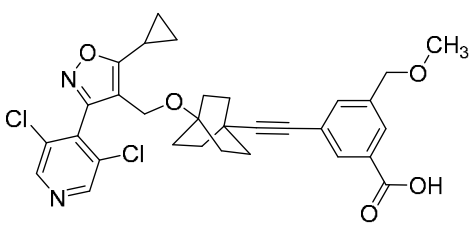
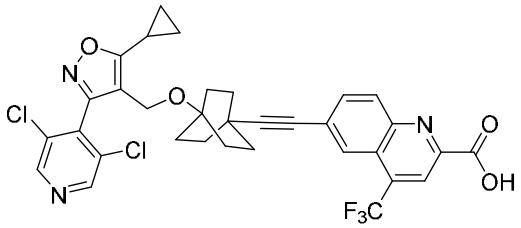
L^1 es  o  ;

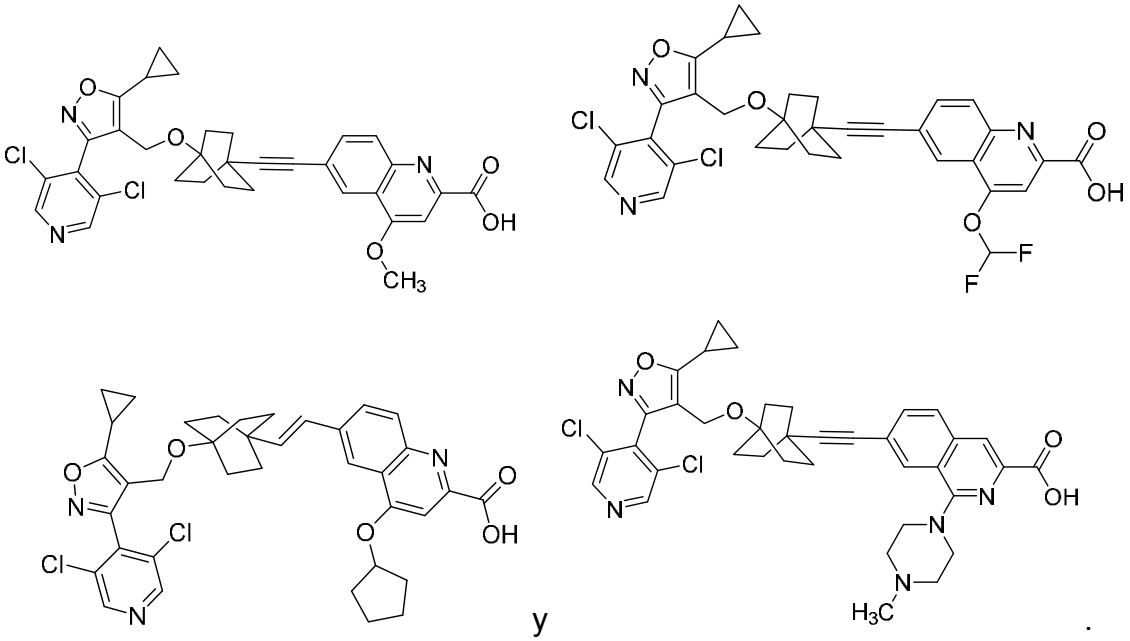
Z es fenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 R^{10};

R^x es –C(O)OH; y

cada R^{10} es independientemente F, Cl, –OH, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CHF_2$, $–OCH_2CF_3$, $–O(C_{3–5}$ cicloalquilo), $–N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropilo), $–CH_2$(oxetanilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), –NH(ciclopropilo), –NH(fenilo), –O(oxetanilo), –O(tetrahidrofuranilo), –O(tetrahidropiranilo), $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2$(ciclobutilo), $–OCH_2$(oxetanilo), $–OCH_2CH_2$(pirrolidinilo), ciclopropilo, azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo, metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto se selecciona de:



En una forma de realización, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos seleccionados de cualquiera de los Ejemplos como se describió en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

II. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIDADES TERAPÉUTICAS Y COMBINACIONES

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una

sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un intermediario para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, como se definió anteriormente, que también comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a la desregulación de ácidos biliares en un paciente que necesita dicho tratamiento, y el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a la actividad del receptor farnesoide X (FXR) en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para provocar un efecto agonista del receptor farnesoide X (FXR) en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se asocia con la disfunción de FXR que incluye fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, metabólicos o colestáticos.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se asocia a fibrosis, que incluye fibrosis hepática, biliar, renal, cardíaca, dérmica, ocular y pancreática.

En otras formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se asocia a trastornos proliferativos de linfocitos de linfocitos, tales como cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer incluye crecimiento tumoral sólido o neoplasia. En otras formas de realización, el cáncer incluye metástasis tumoral. En algunas formas de realización, el cáncer es de hígado, de vesícula biliar, de intestino delgado, de intestino grueso, de riñón, de próstata, de vejiga, de sangre, óseo, cerebral, de mama, del sistema nervioso central, de cuello del útero, de colon, de endometrio, de esófago, genital, del tracto genitourinario, de cabeza, de laringe, de pulmón, de tejido muscular, de cuello, de mucosa oral o nasal, de ovario, de páncreas, de piel, de bazo, de estómago, de testículo o de tiroides. En otras formas de realización, el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, o seminoma.

Ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad del FXR que pueden prevenirse, modularse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, inyección de trasplante *[sic]*, trastornos fibróticos (por ejemplo, fibrosis hepática, fibrosis renal), trastornos inflamatorios (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), así como trastornos proliferativos de linfocitos (por ejemplo, cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos).

Los trastornos fibróticos, los trastornos inflamatorios y los trastornos proliferativos de linfocitos que son adecuados para prevenirse o tratarse mediante los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica (NASH),

hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis inducida por fármaco, cirrosis biliar, hipertensión portal, falla regenerativa, hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático, nefropatía, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), secreción pancreática anormal, hiperplasia prostática benigna, enfermedad de la vejiga neuropática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA, nefropatía inducida por fármacos o trasplante, nefropatía autoinmunitaria, nefritis por lupus, fibrosis hepática, fibrosis renal, enfermedad renal crónica (CKD), enfermedad renal diabética (DKD), fibrosis dérmica, queloides, esclerosis sistémica, esclerodermia, fibrosis inducida por virus, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía intersticial usual (UIP), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar familiar, fibrosis de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tumor de la médula espinal, hernia del disco intervertebral, estenosis del conducto vertebral, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, virus de la fiebre aftosa, cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor neuropático, neuropatía periférica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), glaucoma, fibrosis ocular, cicatrización patológica de la córnea, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrización patológica de la cirugía de filtración de glaucoma, enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico; formación de queloide generada por cicatrización anormal; fibrosis que ocurre después de un trasplante de órganos, mielofibrosis, y fibromas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo de linfocitos, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente

terapéutico.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la terapia para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo de linfocitos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona también el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo de linfocitos de aquel.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo de linfocitos, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo de linfocitos.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes terapéuticos antifibróticos y/o antiinflamatorios.

En una forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales que se usan en composiciones farmacéuticas combinadas, métodos combinados o usos

combinados se seleccionan de uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: inhibidores del receptor de TGFβ (por ejemplo, galunisertib), inhibidores de la síntesis de TGFβ (por ejemplo, pirfenidona), inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) quinasas receptoras (por ejemplo, nintedanib), anticuerpo monoclonal anti-$\alpha_v\beta 6$ humanizado (por ejemplo, 3G9), pentraxin-2 recombinante humana, amiloide P sérica humana recombinante, anticuerpo humano recombinante contra TGFβ-1, -2, y -3, antagonistas receptores de endotelina (por ejemplo, macitentan), interferón gamma, inhibidor de quinasa amino-terminal c-Jun (JNK) (por ejemplo, 4-[[9-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-9*H*-purin-2-il]amino]-trans-ciclohexanol, ácido 3-pentilbencenacético (PBI-4050), manganeso que contiene derivado de porfirina tetra-sustituido (III), anticuerpo monoclonal que se dirige a eotaxina-2, anticuerpo de interleucina-13 (IL-13) (por ejemplo, lebrikizumab, tralokinumab), anticuerpo biespecífico que se dirige a la interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), agonista del receptor de taquiquinina NK1 (por ejemplo, Sar^9, $Met(O_2)^{11}$-sustancia P), Cintredekin Besudotox, recombinante humano derivado del ADN, anticuerpo monoclonal IgG1 kappa para el factor de crecimiento conectivo, y anticuerpo IgG1 kappa totalmente humano, selectivo para el ligando 2 de CC-quimiocina (por ejemplo, carlumab, CCX140), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5) (por ejemplo, sildenafil), agentes para el tratamiento de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como antagonistas muscarínicos (por ejemplo, bromuro de tiotropio, de ipratropio), agonistas β2 adrenérgicos (por ejemplo, salbutamol, salmeterol), corticoesteroides (por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluticasona), agentes inmunodepresores (por ejemplo, tacrolimus, rapamicina, pimecrolimus), y agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de afecciones fibróticas, tales como la fibrosis hepática, biliar y renal, la hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y esclerosis sistémica. Los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de tales afecciones fibróticas incluyen, entre otros,

agonistas de FXR (por ejemplo OCA, GS-9674, y LJN452), inhibidores de LOXL2 (por ejemplo simtuzumab), antagonistas de LPA1 (por ejemplo, BMS-986020 y SAR 100842), moduladores de PPAR (por ejemplo, elafibrinor, pioglitazone, y saroglitazar, IVA337), inhibidores de SSAO/VAP-1 (por ejemplo, PXS-4728A y SZE5302), inhibidores de ASK-1 (por ejemplo GS-4997 o selonsertib), inhibidores de ACC (por ejemplo, CP-640186 y NDI-010976 o GS-0976), miméticos de FGF21 (por ejemplo, LY2405319 y BMS-986036), inhibidores de la caspasa (por ejemplo, emricasan), inhibidores de NOX4 (por ejemplo, GKT137831), inhibidor de MGAT2 (por ejemplo, BMS-963272), inhibidores de integrina αV (por ejemplo, abituzumab), y conjugados de ácidos grasos/ácidos biliares (por ejemplo aramchol). Los agonistas del FXR de varias formas de realización de la presente invención pueden también usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos tales como los inhibidores de CCR2/5 (por ejemplo, cenicriviroc), inhibidores de Galectina-3 (por ejemplo, TD-139, GR-MD-02), antagonistas del receptor de leucotrieno (por ejemplo, tipelukast, montelukast), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozin, remogliflozin), agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, liraglutida y semaglutida), inhibidores de FAK (por ejemplo, GSK-2256098), agonistas inversos de CB1 (por ejemplo, JD-5037), agonistas de CB2 (por ejemplo, APD-371 y JBT-101), inhibidores de autotaxina (por ejemplo, GLPG1690), inhibidores de prolil t-ARN sintetasa (por ejemplo, halofuginona), agonistas de FPR2 (por ejemplo, ZK-994), y agonistas de THR (por ejemplo, MGL:3196). En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales usados en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan de uno o más, con preferencia uno o tres, de los agentes inmunooncológicos, tales como Alemtuzumab, Atezolizumab, Ipilimumab, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab y Rituximab.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y

emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración en las membranas nasales, tal como mediante *spray* para inhalar; por vía tópica, tal como en forma de crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable " se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis. Los vehículoes aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen, entre otros: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los vehículoes aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículoes pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por

las personas del oficio de nivel medio. Las descripciones de vehículoes adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª edición (1990).

Como se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos, mediante el uso de un compuesto o una composición de la presente invención. Para los fines de esta invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, uno o más de los siguientes: disminuir la gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas generados por la enfermedad, el trastorno o la afección; disminuir el alcance o generar la regresión de la enfermedad, el trastorno o la afección; estabilizar la enfermedad, el trastorno o la afección (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad, el trastorno o la afección); retrasar o retardar la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección; aliviar el estado de la enfermedad, el trastorno o la afección; disminuir la dosis de uno o más de otros medicamentos requeridos para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección; y/o mejorar la calidad de vida.

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0,01 a alrededor de 5000 mg por día, preferentemente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0,01 a alrededor de 250 mg por día. Las dosis intravenosas de máxima preferencia variarán de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis

diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículoes farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados vehículoes farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elíxires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 0,1 miligramo a alrededor de 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de alrededor de 0,1-95 % en peso en función del peso total de la composición.

Una cápsula típica para la administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.° 1.

Una preparación inyectable típica se produce mediante la colocación aséptica de al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, la liofilización aséptica y el sellado. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, a fin de producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. De manera opcional, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más, preferentemente, de uno a tres, agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, inhibidores de ASK-1, antagonistas de CCR2/5, inhibidores de autotaxina, antagonistas del receptor de LPA1 u otro material activo desde el

punto de vista farmacéutico.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes mencionadas anteriormente, o según lo determine una persona del oficio de nivel medio.

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una

sola forma de dosificación o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio después de analizar la presente descripción.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más, preferentemente, uno a tres, agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones “administrado en combinación con” o “terapia combinada” significan que el compuesto de la presente invención y uno o más, preferentemente, de uno a tres, agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran los agonistas del FXR. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran la actividad de los agonistas del FXR. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se lleve a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en la presente, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico que

comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable ; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento dislipidemias y sus secuelas. En otra forma de realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la fibrosis y sus secuelas. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el

primer recipiente. En general, la información proporcionada es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Preferentemente, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

III. DEFINICIONES

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique los contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance

de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o una base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención. Como se usa en la presente, “un compuesto de la invención" o "compuestos de la invención” significa uno o más compuestos comprendidos por cualquiera de la Fórmula (I), (IIa) o (IIb), o estereoisómeros, tautómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Mientras que “alquilo” indica un radical alifático saturado monovalente (tal como etilo), “alquileno” indica un radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "C_1 a C_{10} alquilo" o "C_{1-10} alquilo" pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10} alquilo. "C_1 a C_{10} alquileno" o "C_{1-10} alquileno” pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10} alquileno. Además, por ejemplo, "C_1 a C_6 alquilo" o "C_{1-6} alquilo" indica un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "C_1 a C_6 alquileno" o "C_{1-6} alquileno" indica un alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "C_0 alquilo" o "C_0 alquileno", se indica un enlace directo.

A menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilo inferior”, como se usa en la presente, sola o como parte de otro grupo, incluye ambos hidrocarburos

de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 8 carbonos, y los términos “alquilo” y “alk”, como se usan en la presente, ya sea solos o como parte de otro grupo, incluyen ambos hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente, 1 a 10 carbonos, con mayor preferencia, 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de estos, y similares.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se reemplazaron con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), un alquilamino (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no se une a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquiléter (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), un alquilaminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.) o un tioalquiléter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo A C_1-C_6 heteroalquilo significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

Los términos "alquenilo" o "alquenileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Mientras que “alquenilo” indica un radical monovalente, “alquenileno” indica un radical bivalente.

Por ejemplo, "C_2 a C_6 alquenilo" o "C_{2-6} alquenilo" (o alquenileno) incluyen grupos C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alquenilo. Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Los términos "alquinilo" o "alquinileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Mientras que “alquinilo” indica un radical monovalente, “alquinileno” indica un radical bivalente. Por ejemplo, "C_2 a C_6 alquinilo" o "C_{2-6} alquinilo" (o alquinileno) incluyen grupos C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alquinilo; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en la presente, “arilalquilo” (también conocido como aralquilo), “heteroarilalquilo” “carbociclilalquilo” o “heterociclilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3, se reemplaza con un radical arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, respectivamente. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, entre otros, bencilo, 2-feniletán-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletán-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletán-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, carbociclilalquilo o heterociclilalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono y 0 a 5 heteroátomos, por ejemplo, la porción de alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “bencilo” se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, OH, OCH3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3. “Bencilo” puede también estar representado por la fórmula “Bn”.

Las expresiones “alcoxi inferior”, "alcoxi" o "alquiloxi", “ariloxi” o “aralcoxi” se refieren a cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo mencionados

anteriormente ligados a un átomo de oxígeno. "C_1 a C_6 alcoxi" o "C_{1-6} alcoxi" (o alquiloxi) incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, “alquiltio inferior”, "alquiltio", "tioalcoxi", “ariltio”, o “aralquiltio” representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono indicada unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

Como se usa en la presente, el término “alcanoilo” o “alquilcarbonilo”, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo ligado a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo se puede representar por alquil-C(O)-. "C_1 a C_6 alquilcarbonilo" (o alquilcarbonilo) incluye grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alquil-C(O)-.

El término “alquilsulfonilo” o “sulfonamida”, como se usa en la presente, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo o amino ligado a un grupo sulfonilo. Por ejemplo, el alquilsulfonilo puede estar representado por $-S(O)_2R'$, mientras que la sulfonamida puede estar representada por $-S(O)_2NR^cR^d$. R’ es C_1 a C_6 alquilo; y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para “amino”.

El término “carbamato” como se usa en la presente ya sea solo o como parte de otro grupo se refiere a oxígeno ligado a un grupo amido. Por ejemplo, carbamato se puede representar por $N(R^cR^d)$-C(O)-O-, y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para “amino”.

Como se usa en la presente, el término “amido”, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino ligado a un grupo carbonilo. Por ejemplo, amido se puede representar por $N(R^cR^d)$-C(O)-, y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para “amino”.

El término “amino” se define como $-NR^{c1}R^{c2}$, en donde R^{c1} y R^{c2} son independientemente H o C_{1-6} alquilo; o alternativamente, R^{c1} y R^{c2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, C_{1-6} alquilo, alcoxi y aminoalquilo. Cuando R^{c1} o R^{c2} (o ambos) es C_{1-6} alquilo, el grupo amino puede también denominarse alquilamino.

Los ejemplos del grupo alquilamino incluyen, entre otros, -NH_2, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares.

El término “aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo amino. Por ejemplo, el aminoalquilo se puede representar por N($R^{c1}R^{c2}$)-alquileno-. "C_1 a C_6" o "C_{1-6} aminoalquilo" (o aminoalquilo) incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 aminoalquilo.

Como se usa en la presente, el término “halógeno” o “halo”, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, en donde se prefiere cloro o flúor.

El término "haloalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos.- "C_1 a C_6 haloalquilo" o "C_{1-6} haloalquilo" (o haloalquilo) incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 haloalquilo. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término “polihaloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo “alquilo” como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, con preferencia de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, con preferencia F, tales como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF_3CH_2, CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "C_1 a C_6 haloalcoxi" o "C_{1-6} haloalcoxi" incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de

átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-. El término “polihaloalquiloxi”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo “alcoxi” o “alquiloxi” como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, con preferencia de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, con preferencia F, tales como polifluoroalcoxi, por ejemplo, CF_3CH_2O, CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más hidroxilos (OH). "C_1 a C_6 hidroxialquilo" (o hidroxialquilo) incluye grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 hidroxialquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "C_3 a C_7 cicloalquilo" o "C_{3-7} cicloalquilo" incluyen grupos C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7 cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de “cicloalquilo”.

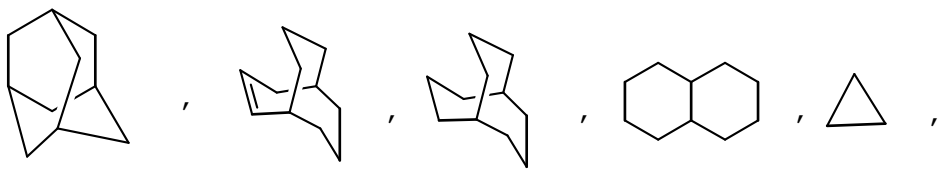
El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "C_3 a C_7 cicloheteroalquilo" o "C_{3-7} cicloheteroalquilo" incluyen grupos C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7 cicloheteroalquilo. Los grupos cicloheteroalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo y pirazinilmetilo, se incluyen en la definición de "cicloheteroalquilo".

Como se usa en la presente, el término "azaciclilo" se refiere a un cicloheteroalquilo que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo. Los grupos azaciclilo de ejemplo incluyen, entre otros, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

Como se usa en la presente, "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico" significa cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros

o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros (que incluye bicíclico o tricíclico) estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado. Es decir, el término "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico" incluye, entre otros, cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalin), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Además, el término “carbociclilo”, que incluye “cicloalquilo” y “cicloalquenilo”, como se usa en la presente, ya sea solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman anillos, con preferencia 3 a 10 carbonos o 3 a 6 carbonos, que forman el anillo y que pueden fusionarse con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de esos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros, que es saturado o parcialmente insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en la presente, el término "arilo", ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (que incluyen bicíclico y tricíclico) que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo y fenantranilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13.ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). En una forma de realización, el término “arilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, “C_6 o C_{10} arilo" o "C_{6-10} arilo" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario, "arilo", "C_6 o C_{10} arilo", "C_{6-10} arilo" o "residuo aromático" pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, seleccionados de $-OH$, $-OCH_3$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)H$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CO_2H$, y $-CO_2CH_3$.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" significa anillo heterocíclico monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7

miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (que incluye bicíclico o tricíclico) estable que está saturado, o parcialmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo carbocíclico o un arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluyen sistemas de anillos no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, entre otros, azetidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, piperonilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano.

Como se usan en la presente, las expresiones “heterociclo bicíclico” o “grupo heterocíclico bicíclico” significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o

insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente puede ser sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. - Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" significa hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos) estables que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomos, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo,

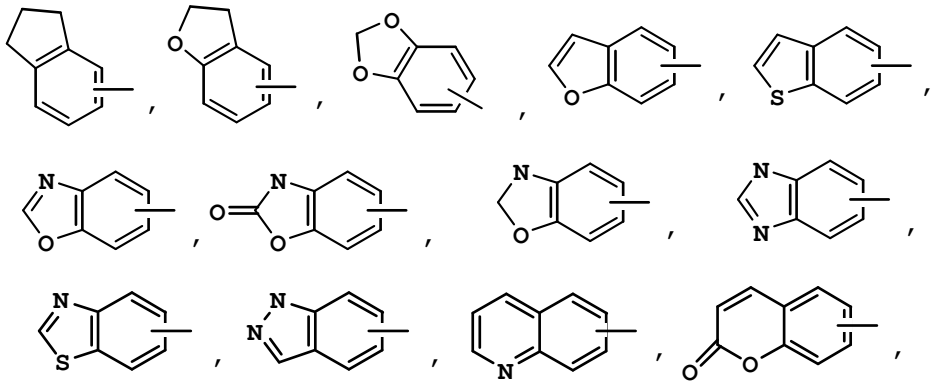
benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatianilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo,

benzoxazolinilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo. Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

A menos que se indique lo contrario, "carbociclilo" o "heterociclilo" incluye uno a tres anillos adicionales fusionados al anillo carbocíclico o al anillo heterocíclico (tal como los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo,

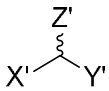
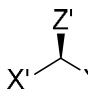
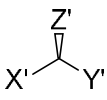


y puede sustituirse opcionalmente a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfoniloamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo establecidos en la presente.

Cuando cualquiera de los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, la cantidad de átomos de carbono y miembros del anillo es la misma que la que se definió en los términos en sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio y similares contienen, cada uno independientemente, la cantidad de átomos de carbono que es la misma que se definió para el término “alquilo”, tal como 1 a 4 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, etc. De manera similar, cicloalcoxi, heterocicliloxi, cicloalquilamino, heterociclilamino, aralquilamino, arilamino, ariloxi, aralquiloxi, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi y similares contienen, cada uno independientemente, miembros del anillo que son los mismos que se definieron para los términos “cicloalquilo”, “heterociclilo”, “arilo” y “heteroarilo”, tal como 3 a 6 miembros, 4 a 7 miembros, 6 a 10 miembros, 5 a 10 miembros, 5 o 6 miembros, etc.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica, un enlace que apunta a una línea gruesa, tal como  se usa en las fórmulas estructurales de la presente, indica el enlace que es el punto de unión a la porción o el sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica, un enlace de línea ondulada en una fórmula estructural, tal como  , se usa para representar un centro estereogénico del átomo de carbono al cual se unen X’, Y’ y Z’ y representa ambos enantiómeros en una sola figura. Es decir, una fórmula estructural con dicho enlace de línea ondulada indica cada uno de los enantiómeros de manera individual, tales como  o  , así como una mezcla racémica de estos. Cuando un enlace de línea ondulada o está unido a una porción de enlace doble (tal como C=C o C=N), incluye isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) o una mezcla de aquellos.

Se debe tener en cuenta que si una porción carbocíclica o heterocíclica se puede fijar o, de otro modo, unir a un determinado sustrato mediante diversos

átomos del anillo sin indicar un punto de unión específico, entonces se prevén todos los puntos posibles, ya sea mediante un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término “piridilo” significa 2-, 3- o 4-piridilo, el término “tienilo” significa 2- o 3-tienilo, y así sucesivamente.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si las combinaciones producen compuestos estables.

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la presente invención deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que es lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de la presente invención que tienen dicha estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

El término "contraión" se usa para representar una especie de carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato. El término “ión de metal” se refiere a iones de metal alcalino, tales como sodio, potasio o litio, e iones de metal alcalinotérreo, tales como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido a átomo de carbono o heteroátomo) se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en las porciones aromáticas. Cuando un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces

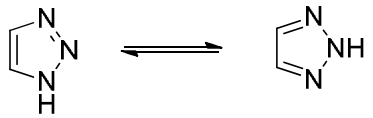
dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). El término “sustituido” en referencia a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, y heterociclilo, significa alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a carbono o heteroátomo, se reemplazan, cada uno independientemente, por uno o más sustituyentes que no son hidrógeno.

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N$\rightarrow$O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. De este modo, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituyente con grupos 0, 1, 2 o 3 R, dicho grupo puede ser no sustituido con el grupo 0 R, o puede ser sustituido con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R.

Además, las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones producen compuestos estables.

Como se usa en la presente, el término “tautómero” se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existe en conjunto en equilibrio, y que se intercambia fácilmente mediante la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula Por ejemplo, una persona del oficio de nivel medio comprendería fácilmente que existe un 1,2,3-triazol en dos formas tautoméricas como se definió anteriormente:



1*H*-1,2,3-triazol 2*H*-1,2,3-triazol

Por ello, la invención pretende abarcar todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable " se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como sales, que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, en donde el compuesto de origen se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas de aquel. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos

orgánicos, tales como ácidos alcancarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, que son no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno como ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácidos oxálicos, malónicos, succínicos, maleicos, fumáricos, ftálicos o tereftálicos, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácidos ascórbicos, glicólicos, lácticos, málicos, tartáricos o cítricos, tales como aminoácidos, (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como (C_1-C_4) alquilo o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, mediante halógeno, por ejemplo, ácido metil- o p-toluen- sulfónico. Las sales de adición ácida correspondientes también se pueden formar con, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) pueden también formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metal, tales como sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior, por ejemplo, etilo, ter-butilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetil-propilamina o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono, di o trietanolamina. Las sales internas correspondientes también se pueden formar. También se incluyen las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de la Fórmula (I) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Las sales preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo básico incluyen monohidrocloruro, hidrogensulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Las sales preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio, y aminas orgánicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener formas de

profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. El término "profármaco", como se usa en la presente abarca, los profármacos en función del residuo de ácido carboxílico, es decir, "ésteres de profármacos", y los profármacos en función de la porción mimética de arginina, es decir, "profármacos de mimética de arginina". Preferentemente, tales profármacos se administran por vía oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre.

Los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi que puede formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, es decir, "ésteres de profármacos", mediante la hidrolización en el cuerpo para producir los compuestos de la presente invención *per se*. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la presente invención incluyen C_1 a C_6 alquilo, C_1 a C_6 alquilbencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C_{1-6} alcanoiloxi-C_{1-6} alquilo (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), C_1 a C_6 alcoxicarboniloxi-C_1 a C_6 alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetil o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, en el estado de la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica. Los "ésteres de profármacos" pueden formarse haciendo reaccionar la porción de ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención con alcohol de alquilo o de arilo, haluro o sulfonato, usando procedimientos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Además, en el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, ver:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-

Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y

Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

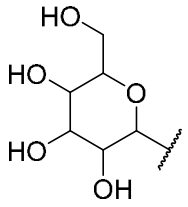
La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (símbolo D o ^{2}H) y tritio (símbolo T o ^{3}H). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Dichos compuestos tienen una variedad de usos posibles, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un posible compuesto farmacéutico de fijarse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de imagen de esta invención fijados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Un “compuesto estable” y una “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)2H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

El término “glucosilo” se refiere a un radical libre monovalente o porción sustituyente que se obtienen mediante la eliminación del grupo hidroxilo hemiacetal de la forma cíclica de un monosacárido y, por extensión, de un oligosacárido inferior. En una forma de realización, el grupo glucosilo tiene la siguiente estructura:



.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, "°C" para grados Celsius, “eq.” para equivalente o equivalentes, “g” para gramo o gramos, “mg” para miligramo o miligramos, “l” para litro o litros, “ml” para mililitro o mililitros, “µl” para microlitro o microlitros, “N” para normal, “M” para molar, “mmol” para milimol o milimoles, “min” para minuto o minutos, “h” para hora u horas, “rt” para temperatura ambiente, “RBF” para matraz de fondo redondo, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “RCM” para metátesis con cierre de anillo, "sat" o "sat'd" para saturado, “SFC” para cromatografía de fluido supercrítico, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, “MS” o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, “ESI” para espectrometría de masa por ionización de electrospray, “HR” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masa de

alta resolución, “LCMS” para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, “HPLC” para cromatografía de líquidos de alta presión, “RP HPLC” para HPLC de fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa delgada, “NMR” para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, “^{1}H” para protón, “δ” para delta, “s” para singulete, “d” para doblete, “t” para triplete, “q” para cuarteto, “m” para multiplete, “br” para amplio, “Hz” para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

ABREVIATURAS

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Esquemas, Ejemplos y en otras secciones de la presente:

AcOH = ácido acético

AIBN = azobisisobutironitrilo

BOP = Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

CDI = 1,1′-carbonildiimidazol

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

DCE = dicloroetano

DCM = CH_2Cl_2 = cloruro de metileno

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio

DIEA = base de Hunig = *N*,*N*-diisopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DME = 1,2-dimetoxietano

DMF = *N*,*N*-dimetilformamida

DMP = periodinano de Dess-Martin

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPA = difenilfosforil azida

dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido

HBTU = hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio

HCl = ácido clorhídrico

HOBT = hidroxibenzotriazol

H_2SO_4 = ácido sulfúrico;

K_2CO_3 = carbonato de potasio

K_2HPO_4 = fosfato de potasio dibásico

$KMnO_4$ = permanganato de potasio

KOH = hidróxido de potasio

KO*t*Bu = *ter*-butóxido de potasio

LAH = hidruro de litio y aluminio

*m*CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

$MgSO_4$ = sulfato de magnesio

Na_2CO_3 = carbonato de sodio

$NaBH_4$ = borohidruro de sodio

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio

NBS = *N*-bromosuccinimida

NCS = *N*-clorosuccinimida

NH_4Cl = cloruro de amonio

NMP = *N*-metil-2-pirrolidona

PCC = clorocromato de piridinio

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

Aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ = [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano

$Pd(PPh_3)_4$ = tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)

PDC = dicromato de piridinio

PE = éter de petróleo

Ph_3P = trifenilfosfina

PyBOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

SiO_2 = dióxido de silicio

T3P = anhídrido propilfosfónico

TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio

TEA = Et_3N = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

IV. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas por la persona del oficio de nivel medio de la síntesis orgánica con el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en el estado de la técnica de química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. La persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio y, por ello, se deben usar métodos alternativos. Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un compendio particularmente útil de

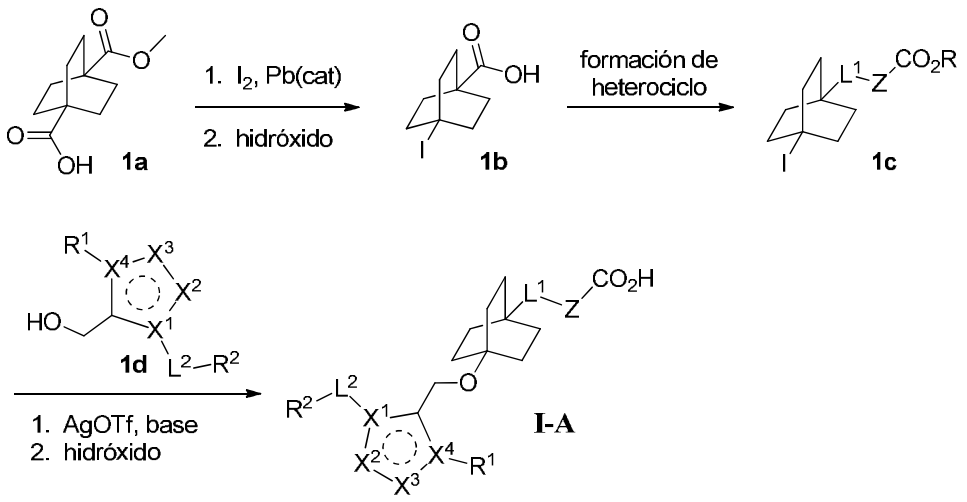
métodos de síntesis que se pueden aplicar a la preparación de compuestos de la presente invención se puede encontrar en Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso el solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona del oficio de nivel medio. Una persona del oficio de nivel medio de la síntesis orgánica comprende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula de mando debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. No todos los compuestos de la Fórmula (I) incluidos en una clase determinada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio y, por ello, se deben usar métodos alternativos. Un compendio particularmente útil de métodos de síntesis que se pueden aplicar a la preparación de compuestos de la presente invención se puede encontrar en Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989).

ESQUEMAS GENÉRICOS

Los compuestos de la presente invención, representados por la Fórmula (I), la Fórmula (IIa), la Fórmula (IIb), o cualquier subgénero o especie de estos, se pueden preparar de acuerdo con las vías generales que se muestran más adelante en LOS ESQUEMAS 1 a 18.

ESQUEMA 1



El Esquema 1 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-A (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: L^1 = anillo de heteroarilo de 5 miembros. Z = anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros o arilo de 6 miembros.

Las personas del oficio de nivel medio pueden preparar el compuesto 1d de alcohol de heteroaril metilo con facilidad mediante varios procedimientos establecidos, cuyos ejemplos representativos se encuentran en WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) y WO 2008/051942 (Navas, F. et al.).

El material de inicio ácido 1a 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico está disponible en el comercio, o se puede preparar mediante procedimientos conocidos por una persona del oficio de nivel medio (Kiesman W. F. et al. WO 2001/034610). El ácido 1a se puede tratar con yodo mediante una reacción de Hunsdiecker clásica (Al Hussainy, R. et al. *J. Med. Chem*. 2011, *54*, 3480-3491) o, de manera alternativa, mediante fotoquímica aplicando los métodos descritos en *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 1936-1944 (ver Kuduva, S.S., et al.; *photochemical iodination of bridgehead cubane*). La hidrólisis posterior del metiléster con una base de hidróxido alcalino puede proporcionar ácido 1b.

Formación del heterociclo (L^1). Una persona del oficio de nivel medio puede convertir la porción de ácido carboxílico del compuesto 1b en varios heterociclos (L^1) usando varios métodos establecidos, que incluyen, entre otros, los siguientes:

L^1 = 1,2,4-oxadiazol (Z = 3-arilo o 3-heteroarilo) (L^1 unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 5 de 1,2,4-oxadiazol). El ácido 1b se puede

acoplar con varias oximas de aril (o heteroaril) amida por medio de un reactivo de acoplamiento de enlace amida común (por ejemplo, CDI, BOP, EDC) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. El intermediario acíclico resultante se puede ciclizar posteriormente a 1,2,4-oxadiazol a temperaturas elevadas (60 °C a 110 °C). Las oximas de amida se pueden sintetizar de los nitrilos de arilo (o heteroarilo) correspondientes mediante la reacción con hidroxilamina (ver Hirawat, S., et al. WO 2006/110483; *general procedure for preparation of amide oxime*).

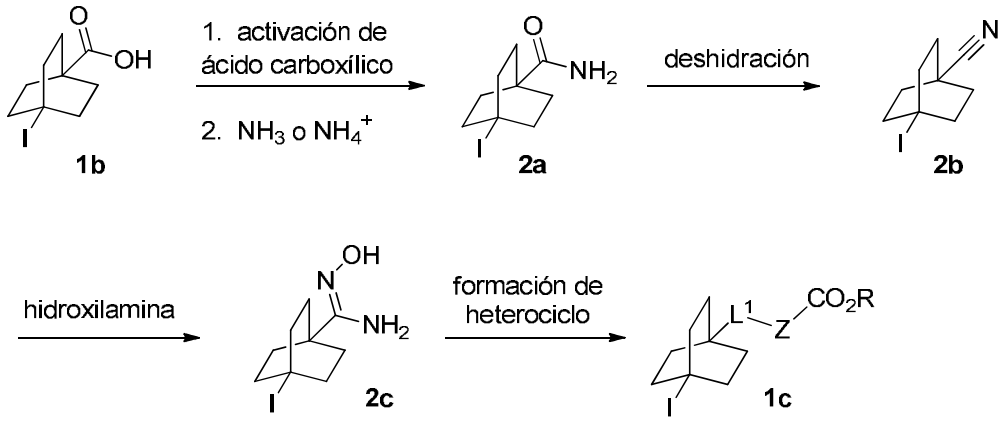
L^1 = 1,3,4-oxadiazol (Z = 5-arilo o 5-heteroarilo) o L^1 = 1,3,4-tiadiazol (Z = 5-arilo o 5-heteroarilo) (L^1 unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 2 de 1,3,4-oxa(tia)diazol). El ácido 1b se puede acoplar con metil 3-(hidrazincarbonil)benzoato (Bradner, J.E., et al. WO 2014/071247), usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida típico (por ejemplo, EDC, PyBOP, T3P) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, MeCN). El intermediario hidrazida acíclico se puede ciclizar a 1,3,4-oxadiazol o 1,3,4-tiadiazol usando, respectivamente, ácido 4-toluensulfónico (Stabile, P. et al. *Tetrahedron Lett*. 2010, *51*, 4801-4805) o pentasulfuro de fósforo (Yoshida, S., et al. *Org. Process Res. Dev.* 2013, *17*, 1252-1260).

L^1 = oxazol o tiazol (Z = 2-arilo o 2-heteroarilo) (L^1 unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 4 de oxazol o tiazol). Una persona del oficio de nivel medio puede activar el ácido 1b para acilación usando cualquier cantidad de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo), en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF), a temperaturas que varían de –30 °C a 25 °C. El intermediario de ácido activado se puede hacer reaccionar con trimetilsilildiazometano en un solvente aprótico polar (por ejemplo, dietiléter, THF, DCM) a temperaturas que varían de –5 °C a 5 °C. La diazocetona resultante se puede hidrolizar en condiciones ácidas (HCl) para generar intermediario de 2-cloroetanona. La ciclización a oxazol o tiazol se puede lograr mediante una reacción posterior de porción 2-cloroetanona con carboxamida primaria de arilo o heteroarilo (o tiocarboxamida, respectivamente) en un solvente etéreo (1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (175 °C, sellado).

L^1 = 1*H*-imidazol (Z = 2-arilo o 2-heteroarilo) (L^1 unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 4 de 1*H*-imidazol). La ciclización a 1*H*-imidazol se puede lograr mediante la reacción de aril o heteroaril amidina con el intermediario de 2-cloroetanona descrito para la síntesis de L^1 = oxazol o tiazol (*supra*). La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un solvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (60 °C a 105 °C). Una persona del oficio de nivel medio puede preparar las aril o heteroaril amidinas por medio de cualquiera de los numerosos métodos informados. Uno de estos métodos es hacer reaccionar el nitrilo de arilo o heteroarilo correspondiente con amoníaco ("Preparation of amidine salts by reaction of nitriles with ammonium salts in the presence of ammonia." Schaefer, F.C. et al. *J. Org. Chem*. 1962, *27*, 1255-1258).

El yoduro 1c se puede desplazar con el alcohol 1d en presencia de triflato de plata y bases (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-*ter*-butilpiridina). La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-A.

ESQUEMA 2

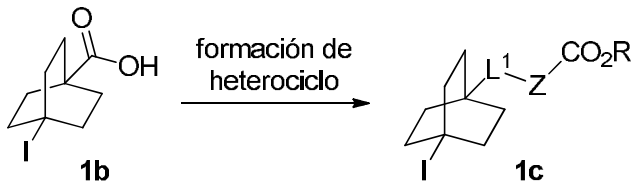


El Esquema 2 describe una síntesis alternativa del compuesto 1c (ver Esquema 1), en donde: L^1 = 1,2,4-oxadiazol. Z = 5-arilo o 5-heteroarilo. L^1 unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 3 de 1,2,4-oxadiazol.

Una persona del oficio de nivel medio puede activar el ácido 1b para acilación usando cualquier cantidad de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo,

cloruro de oxalilo, metilo o etilcloroformiato), en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF), a temperaturas que varían de –30 °C a 0 °C. El intermediario ácido activado se puede hacer reaccionar con amoníaco o amonio (por ejemplo, NH_3(g), NH_4Cl) para generar la amida primaria 2a. La amida 2a se puede convertir en el nitrilo 2b usando un agente de deshidratación (por ejemplo, oxicloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, anhídrido trifluoroacético). El nitrilo 2b se puede convertir en la oxima de amida 2c por medio de hidroxilamina (ver Hirawat, S., et al. WO 2006/110483; *general procedure for conversion of nitriles to amide oximes*), luego se acopla con varios ácidos arilo o heteroarilo usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida típico (por ejemplo, CDI, BOP, EDC) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, tolueno, THF, 1,4-dioxano). La ciclización se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C) para formar el compuesto 1c. Los métodos descritos en el Esquema 1 se pueden usar para convertir 1c en compuestos de la Fórmula I-A.

ESQUEMA 3



El Esquema 4 describe una síntesis alternativa del compuesto 1c (Esquema 1), en donde: L^1 = un enlace covalente. Z = anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros. Z unido a anillo de biciclo[2.2.2]octano en la posición 2 de heteroarilo.

Formación de heterociclo. Una persona del oficio de nivel medio puede convertir la porción de ácido carboxílico del compuesto 1b en varios heterociclos usando varios métodos conocidos y establecidos, que incluyen, entre otros, los siguientes:

Benzotiazol. Método A: El ácido 1b se puede acoplar con 2-aminobencentiol sustituido (ver, en general, Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun*. 1980, *10*, 167-173; *synthesis of various 2-aminobenzenethiols*), usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida común (por ejemplo, BOP, T3P, EDC) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DCE, THF). La reacción de acoplamiento se

puede llevar a cabo a temperaturas elevadas (60 °C a 80 °C), por lo que se logra la formación *in situ* del benzotiazol ciclizado.

Método B: De manera alternativa, el ácido 1b se puede acoplar con 2-cloroanilina sustituida (disponibilidad comercial amplia) usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida típico (por ejemplo, T3P, BOP), o activando el ácido 1b para la acilación mediante el uso de cualquier cantidad de reactivos comunes (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo). La carboxamida resultante se puede tratar con reactivo de Lawesson a temperatura elevada (120 °C) para efectuar la conversión de carboxamida a tiocarboxamida. La ciclización a benzotiazol se puede lograr mediante un tratamiento con hidruro de sodio en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperatura elevada (130 °C).

Benzoxazol. El ácido 1b se puede acoplar con 2-aminofenol sustituido (disponibilidad comercial amplia) usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida común (por ejemplo, BOP, EDC), en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, THF). La ciclización se puede lograr a temperaturas elevadas (115 °C) en presencia de una cantidad catalítica de ácido (ácido *p*-toluensulfónico).

1*H*-bencimidazol. El ácido 1b se puede acoplar con etil 3,4-diaminobenzoato usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida común (por ejemplo, TBTU, T3P, PyBOP) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP), luego ciclizar a bencimidazol en condiciones ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C).

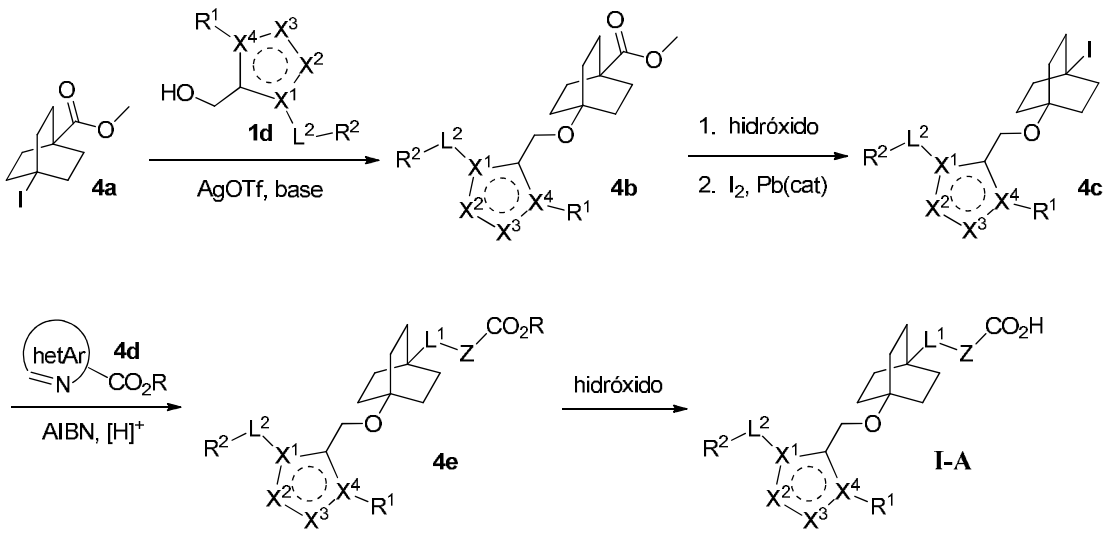
Quinazolina. El ácido 1b se puede acoplar con 4-amino-3-(aminometil)benzoato diclorhidrato (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem*. 2000, *22*, 3755-3761), usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida (por ejemplo, HBTU, EDC, PyBOP) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, MeCN, THF). La ciclización se puede lograr en condiciones ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C). El intermediario de dihidroquinazolina resultante se puede oxidar a quinazolina usando un agente oxidante, tal como DDQ.

Tiazol. Una persona del oficio de nivel medio puede activar el ácido 1b para acilación usando cualquier cantidad de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo,

cloruro de oxalilo, metilo o etilcloroformiato), en un solvente aprótico polar (por ejemplo, THF, tolueno), a temperaturas que varían de –30 °C a 0 °C. El intermediario ácido activado se puede hacer reaccionar con amoníaco o amonio (por ejemplo, NH_3(g), NH_4Cl) para generar la amida primaria, que se puede tratar con reactivo de Lawesson a temperatura elevada (60 °C a 120 °C) para efectuar la conversión de carboxamida a tiocarboxamida. Luego, la tiocarboxamida se puede ciclizar a tiazol mediante reacción con varios electrófilos (por ejemplo, ácido 3-bromo-2-oxopropanoico, etil 2-cloroacetoacetato) a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C).

El compuesto 1c se puede hacer reaccionar con el compuesto 1d usando métodos descritos en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de la Fórmula I-A.

ESQUEMA 4

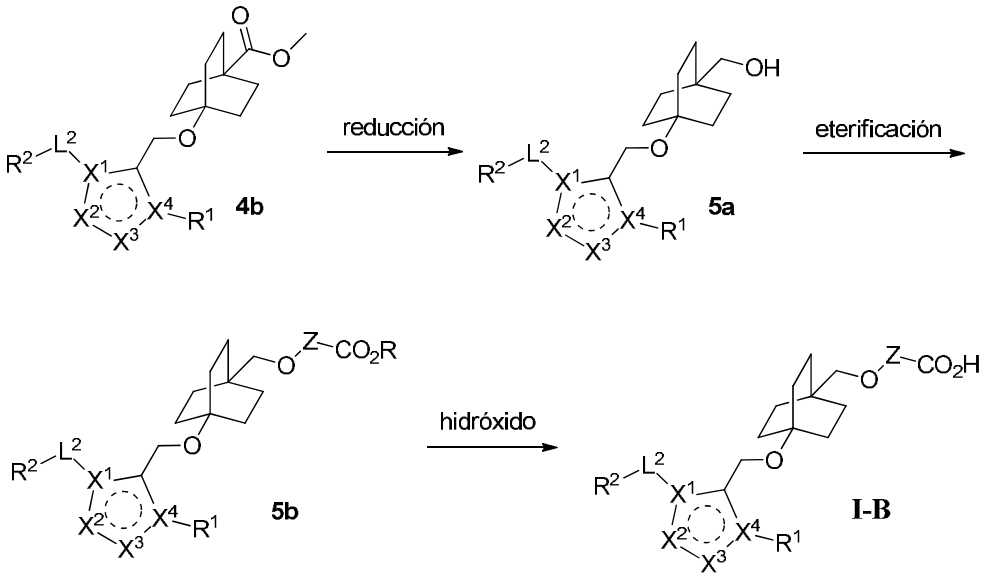


El Esquema 4 describe una vía de síntesis alternativa para obtener compuestos de la Fórmula I-A (un subconjunto de la Fórmula I), en donde: L^1 = enlace covalente. Z = anillo de heteroarilo de 9 a 10 miembros.

El compuesto 4a se puede sintetizar de acuerdo con métodos descritos en el Esquema 1. El desplazamiento del compuesto 4a de yoduro con alcohol 1d en presencia de triflato de plata y bases (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-*ter*-butilpiridina) puede proporcionar el compuesto 4b. El éster 4b se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino típica, y el ácido resultante se puede

convertir en el compuesto 4c de iodo mediante métodos descritos en el Esquema 1. Mediante la aplicación de los métodos descritos por Togo, H. et al. ("Radical alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds." *Bull. Chem. Soc. Jpn*. 1994, *67*, 2522-2527), el compuesto 4c se puede someter a sustitución radicalaria en el compuesto 4d heteroaromático que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridina sustituida, quinolina, 1,5-naftiridina, etc.) en presencia de un iniciador radical (AIBN) para proporcionar el compuesto 4e. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-A.

ESQUEMA 5



El Esquema 7 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-B (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: Z = anillo de arilo de 6 a 10 miembros o de heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Una persona del oficio de nivel medio puede convertir fácilmente el éster carboxílico 4b en alcohol 5a con un agente reductor común (por ejemplo, LAH, DIBAL-H, $NaBH_4$). Los solventes típicos para esta transformación incluyen solventes clorinados o etéreos (por ejemplo, DCM, éter, THF, 1,4-dioxano), y la temperatura puede variar de –78 °C a 100 °C.

Eterificación. Del alcohol 5a, existen muchos enfoques para formar el enlace éter que producirá compuestos de la Fórmula I-B, que incluyen, entre otros,

los siguientes métodos:

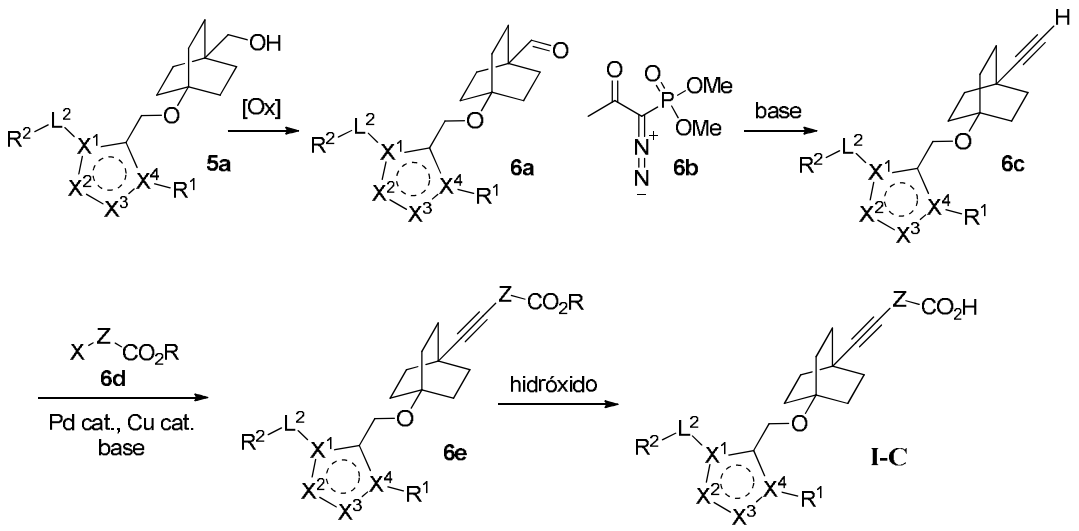
Reacción SNAr. El alcohol 5a se puede someter a una reacción SNAr con piridina (u otros heterociclos que contienen nitrógeno) sustituida con 2-halógeno. Esta transformación se lleva a cabo, en general, en condiciones básicas con bases tales como carbonato, amina, hidruro, silazida, alcóxido y alquil litio. Se usan los solventes apróticos, tales como solventes clorinados o etéreos (por ejemplo, DCM, THF, 1,4-dioxano), y la temperatura puede variar de –78 °C a 120 °C.

Reacción SN_2. Además, el alcohol 5a se puede convertir en un haluro. Los reactivos típicos usados para la halogenación incluyen PPh_3/tetrabromuro de carbono, bromo, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo y cloruro de metansulfonilo. Los solventes apróticos clorinados o etéreos se usan habitualmente (por ejemplo, DCM, tetracloruro de carbono, THF), y la temperatura puede variar de 0 °C a 100 °C. El haluro puede reaccionar con varios fenoles por medio de una reacción SN_2 en condiciones básicas similares a las descritas anteriormente para la reacción SNAr.

Reacción de Mitsunobu. Un método alternativo para construir el enlace éter es reaccionar el alcohol 5a con varios fenoles mediante la reacción de Mitsunobu (“The Mitsunobu reaction in the 21st century.” Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* 2015, *2*, 739-752).

Finalmente, la hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) del compuesto 5b que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-B.

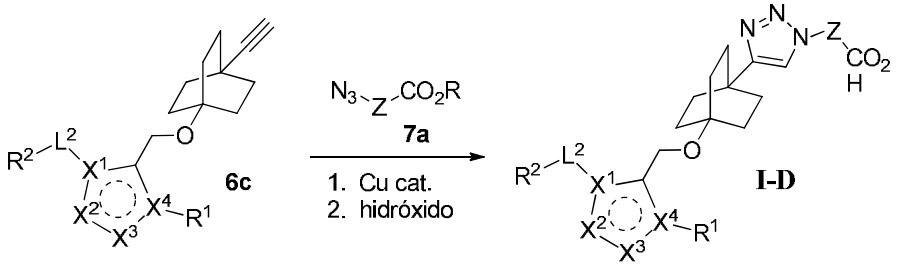
ESQUEMA 6



El Esquema 6 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-C (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: Z = anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros o arilo de 6 a 10 miembros.

Una persona del oficio de nivel medio puede oxidar el compuesto 5a (Esquema 5) a aldehído 6a usando condiciones de oxidación típicas (por ejemplo, periodinano de Dess-Martin, oxidación de Swern, PDC o PCC). El aldehído 6a se puede hacer reaccionar con dimetil 1-diazo-2-oxopropilfosfonato 6b en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3, KO*t*Bu) para obtener el alquino 6c (ver Seyferth, D., et al. *J. Org. Chem*. 1971, *36*, 1379-1386; Seyferth-Gilbert homologation). El alquino 6c se puede acoplar con haluros 6d de arilo o heteroarilo (X = Cl, Br, I) en condiciones de Sonogashira típicas (Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem*. 2002, *653*, 46-49) para obtener el compuesto 6e. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-C.

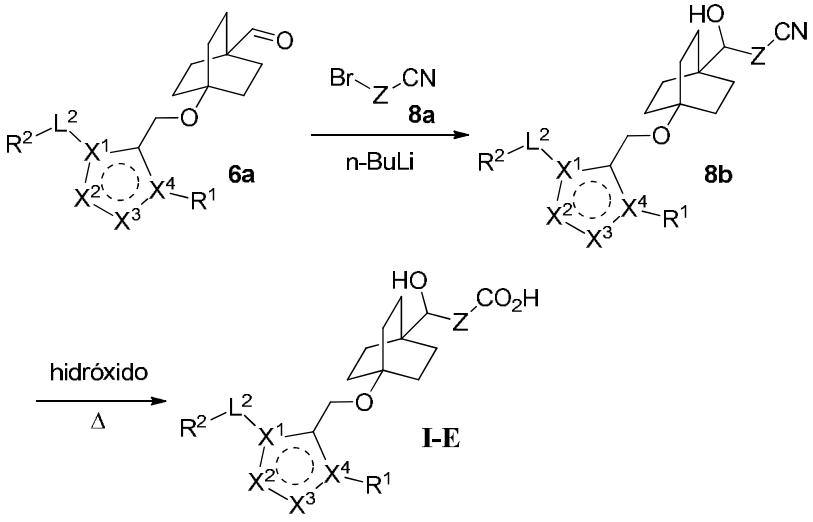
ESQUEMA 7



El Esquema 9 *[sic]* describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-D (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: Z = anillo de arilo de 6 miembros o de heteroarilo de 5 a 10 miembros.

El compuesto 6c (Esquema 6) se puede hacer reaccionar con varias azidas 7a de arilo o heteroarilo mediante química “clic” en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I), sulfato de cobre(II) pentahidrato) (“Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.” Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed*. 2001, *40*, 2004-2021), para generar 1*H*-1,2,3 triazol. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-D.

ESQUEMA 8

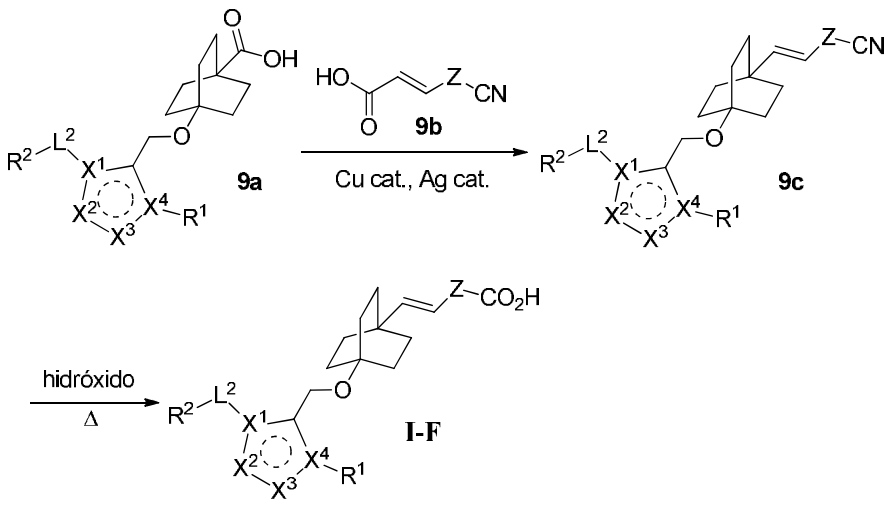


El Esquema 8 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-E (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: Z = anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros o arilo de 6 miembros.

El intercambio de litio-halógeno del compuesto 8a se puede lograr usando

un reactivo de alquil litio (por ejemplo, *n*-butil litio, *t*-butil litio) en un solvente etéreo (por ejemplo, éter, THF, 1,4-dioxano), a baja temperatura (0 °C a –78 °C). Las especies de aril litio resultantes se pueden hacer reaccionar con el aldehído 6a para proporcionar el Intermediario 8b. El nitrilo 8b se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino típica a temperatura elevada (60 °C a 100 °C), para proporcionar compuestos de la Fórmula I-E.

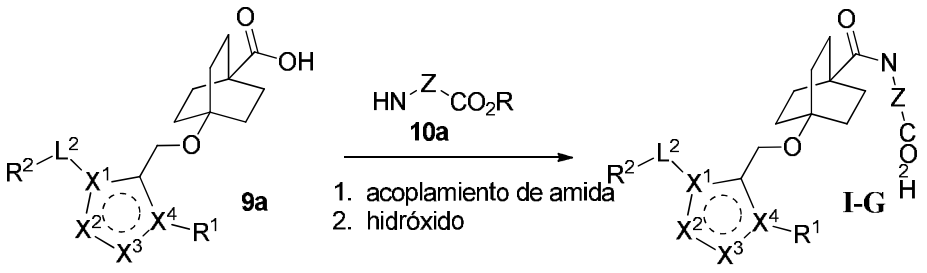
ESQUEMA 9



El Esquema 9 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-F (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: Z = anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros o arilo de 6 miembros.

Una persona del oficio de nivel medio puede preparar fácilmente el ácido 9a mediante hidrólisis del éster 4b (Esquema 4). Mediante la aplicación de los métodos descritos por Mai, W.-P., et al. ("Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution." *RSC Advances*, 2013, *3*, 19264-19267), el ácido 9a se puede hacer reaccionar con el ácido 9b acrílico de arilo *trans* (o heteroarilo) para proporcionar el compuesto 9c. El nitrilo 9c se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino típica a temperatura elevada (60 °C a 100 °C), para proporcionar compuestos de la Fórmula I-F.

ESQUEMA 10

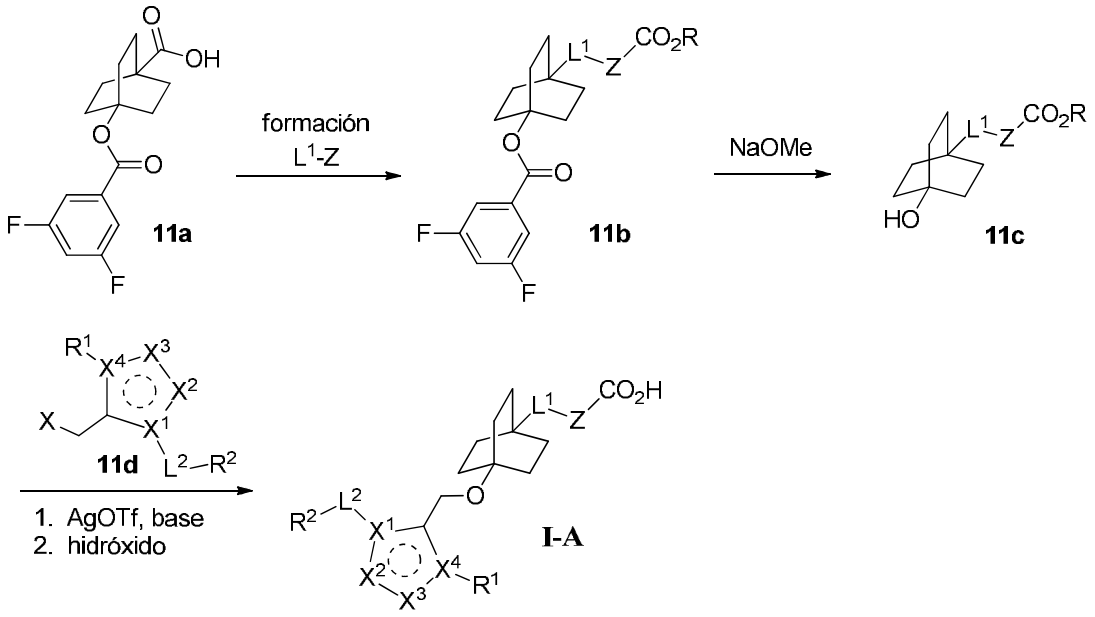


El Esquema 10 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-G (un

subconjunto de la Fórmula I), en donde el enlace *–C(=O)-N-Z-* puede comprender una amida secundaria o terciaria.

Una persona del oficio de nivel medio puede hacer reaccionar el ácido 9a con varias aminas primarias o secundarias 10a usando un reactivo de acoplamiento de enlace amida común (por ejemplo, EDC, PyBOP, CDI), con o sin el uso de un catalizador (por ejemplo, DMAP, HOBT), en presencia de un solvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF, DMF). La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-G.

ESQUEMA 11

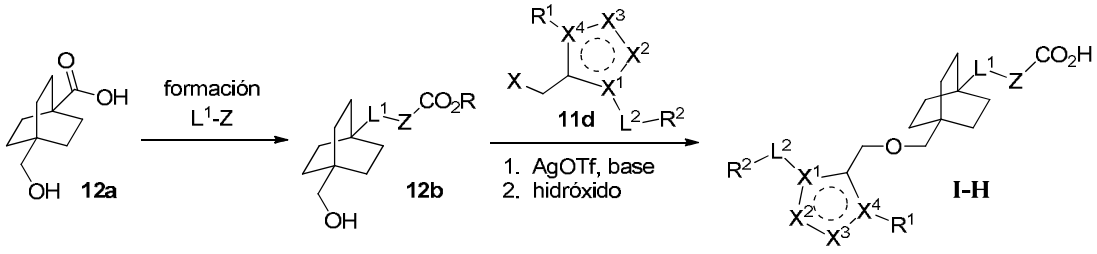


El Esquema 11 describe un enfoque de síntesis alternativo para los compuestos de la Fórmula I-A (un subconjunto de la Fórmula I).

El material de inicio ácido 11a 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico, se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.). Del ácido 11a, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10. El metóxido de sodio se puede usar para escindir selectivamente el compuesto 11b de éster 3,5-difluorobenzoato en presencia de éster R (R = Me, Et, u otro sustituyente alquilo adecuado) para proporcionar el compuesto 11c. Las personas del oficio de nivel medio pueden preparar los

haluros 11d de heteroaril metilo (X = Cl, Br, I) con facilidad mediante varios procedimientos establecidos, cuyos ejemplos representativos se encuentran en WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) y WO 2008/051942 (Navas, F. et al.). Mediante el uso de los procedimientos generales descritos en WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.), el alcohol 11c se puede alquilar con haluros 11d en presencia de triflato de plata y bases (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-*ter*-butilpiridina). La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-A.

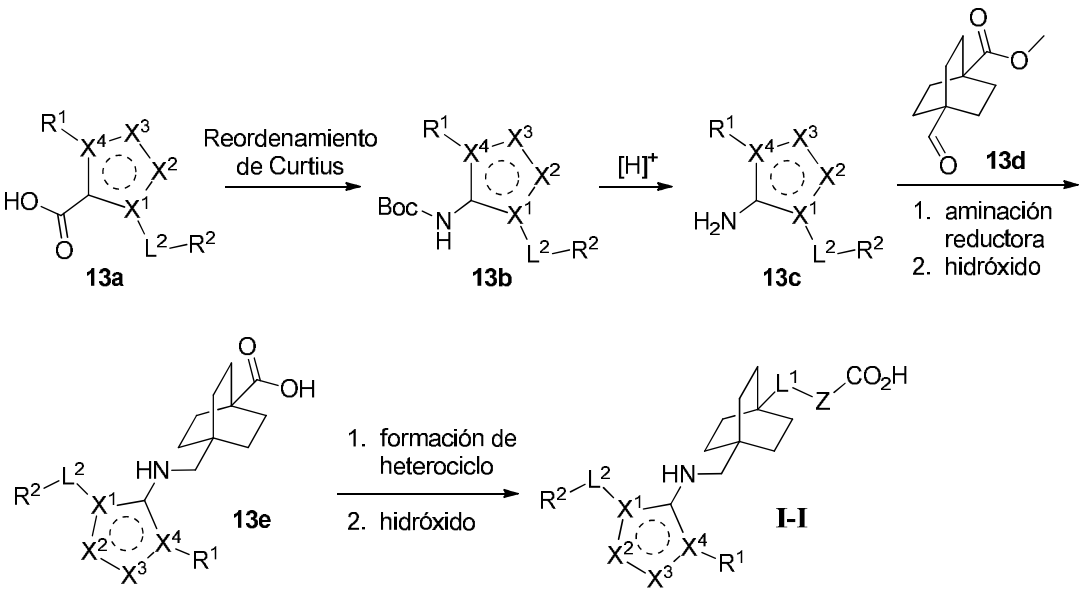
ESQUEMA 12



El Esquema 6 *[sic]* describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-H (un subconjunto de la Fórmula I).

Una persona del oficio de nivel medio puede preparar el material de inicio ácido 12a 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos en WO 2001/034610 (Kiesman W. F. et al.). Del ácido 12a, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10. El alcohol 12b resultante se puede hacer reaccionar con el haluro 11d mediante los métodos descritos en el Esquema 11 para obtener compuestos de la Fórmula I-H.

ESQUEMA 13



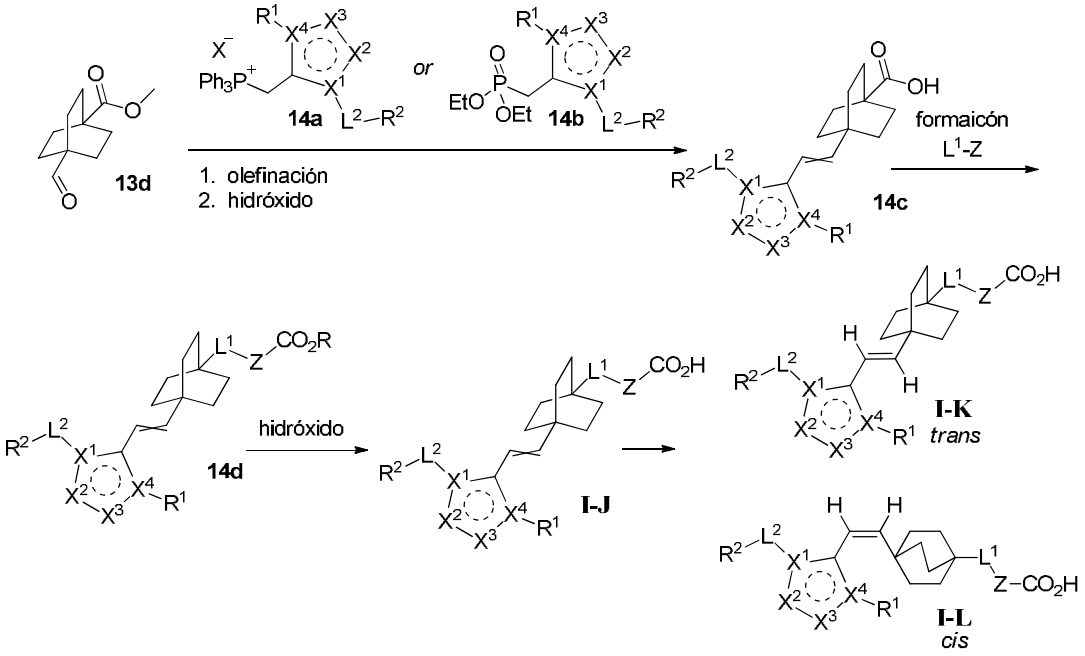
El Esquema 13 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-I (un subconjunto de la Fórmula I).

Las personas del oficio de nivel medio pueden preparar los compuestos de ácido 13a heteroaril carboxilato con facilidad mediante varios procedimientos establecidos, cuyos ejemplos representativos se encuentran en WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) y WO 2008/051942 (Navas, F. et al.). El aldehído 13d se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en US 2015/0133428 (Velaparthi, U. et al.).

El ácido 13a se puede hacer reaccionar con azida de difenilfosforilo (DPPA) ("New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis." Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem.* Soc. 1972, *94*, 6203–6205) en presencia de *t*-butanol a temperaturas elevadas (85 °C) para generar el compuesto 13b de *ter*-butil carbamato. La desprotección en condiciones ácidas (por ejemplo, TFA, HCl) puede proporcionar la amina 13c. La amina 13c se puede someter a aminación reductora con el aldehído 13d en presencia de un solvente prótico polar (por ejemplo, MeOH, EtOH) y un agente reductor (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio), con temperatura que varía entre 0 °C y 80 °C. La hidrólisis posterior del metiléster mediante el uso de una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar el ácido 13e. Del ácido 13e, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1

a 10. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-I.

ESQUEMA 14

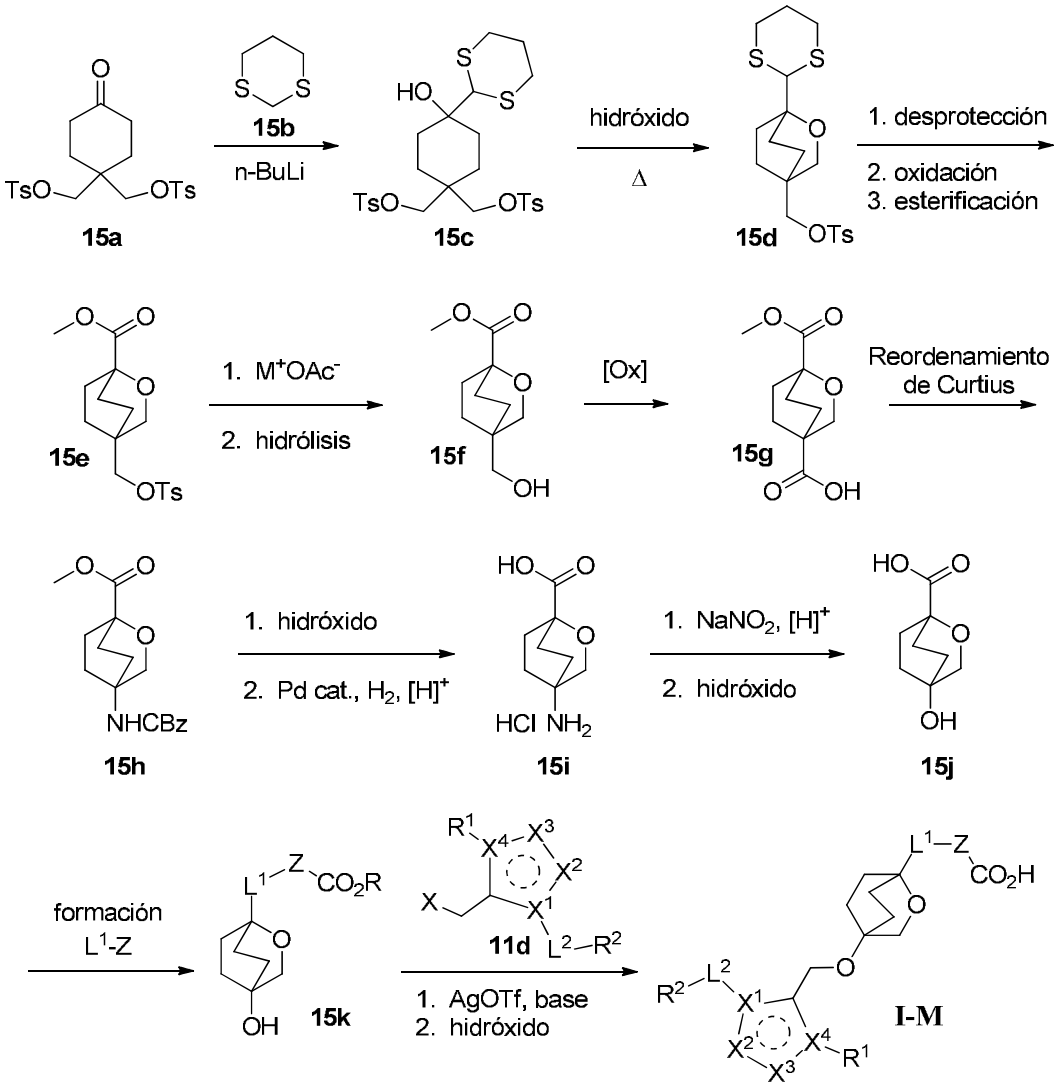


El Esquema 14 describe las síntesis de compuestos de las Fórmulas I-J, I-K y I-L (un subconjunto de la Fórmula I).

La sal 14a de fosfonio se puede preparar a partir de haluros 11d de heteroaril metilo (Esquema 11) mediante los métodos descritos en la solicitud internacional PCT, 2010/127975 (Jakob-Roetne, R. et al.). Una persona del oficio de nivel medio puede preparar fácilmente el éster 14b de fosfonato mediante la reacción de 11d con fosfito de trietilo a temperaturas elevadas (100 °C a 160 °C). El aldehído 13d se puede olefinar usando sal 14a de fosfonio o fosfonato 14b en presencia de una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, KO*t*Bu, hidruro de sodio), en un solvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) a temperaturas entre –78 °C y 60 °C. La hidrólisis del metiléster mediante el uso de una base de hidróxido puede proporcionar el ácido 14c. Del ácido 14c, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10 para proporcionar el compuesto 14d. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) que usa una base de hidróxido alcalino típica puede proporcionar compuestos de la Fórmula I-J. Los compuestos de la Fórmula I-J pueden ser separados en isómeros *trans* y *cis* por una persona del oficio de

nivel medio mediante el uso de métodos de purificación comunes (por ejemplo, cromatografía en columna flash en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa) para proporcionar compuestos de la Fórmula I-K y I-L, respectivamente.

ESQUEMA 15

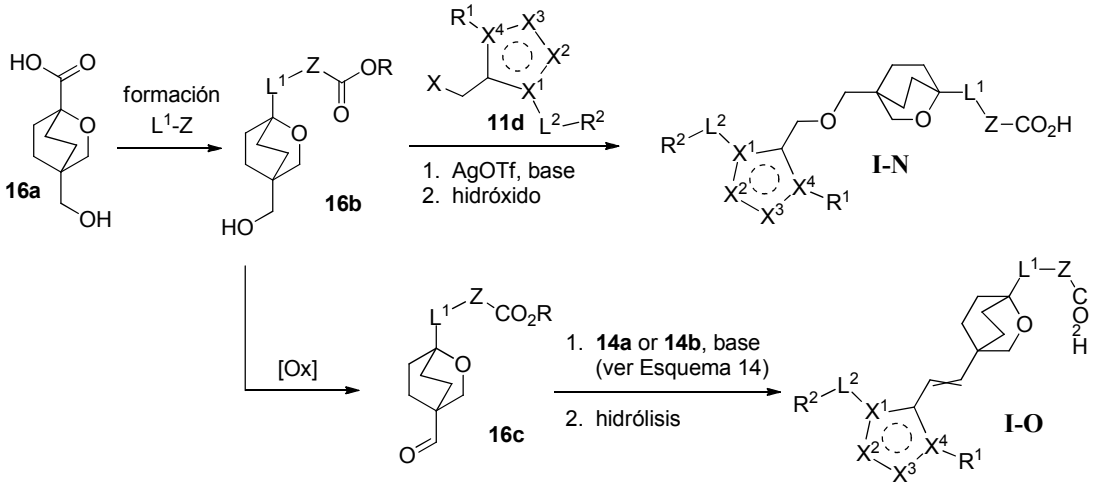


El Esquema 15 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-M (un subconjunto de la Fórmula I).

El compuesto 15a se puede sintetizar de acuerdo con métodos descritos por Singh, S. B. et al. (*ACS Med. Chem. Lett*. 2014, *5*, 609-614). El compuesto 15b se puede desprotonar mediante un reactivo de alquil litio (por ejemplo, *n*-butil litio, *t*-butil litio) en un solvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) con temperatura que varía entre –78 °C y 0 °C. La especie de alquil litio resultante se puede hacer

reaccionar con la cetona 15a para formar el Intermediario 15c. La ciclización intramolecular del tosilato 15c se puede lograr en presencia de una base de hidróxido alcalino típica a temperatura elevada (70 °C) para formar el compuesto 15d de anillo de oxobiciclo[2.2.2]octano. Una persona del oficio de nivel medio puede lograr la desprotección de tioacetales usando cualquier cantidad de reactivos (por ejemplo, NCS, $Hg(ClO_4)_2$, DDQ) para proporcionar el aldehído, que se puede oxidar al ácido mediante el uso de un agente oxidante típico (clorito de sodio, PCC o PDC, $KMnO_4$). Posteriormente, el ácido se puede esterificar mediante la reacción con yoduro de alquilo (por ejemplo, iodometano) para proporcionar el compuesto 15e. El tosilato 15e se puede desplazar con una sal de acetato común (por ejemplo, acetato de cesio, acetato de potasio) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperaturas elevadas (120 °C) para proporcionar el compuesto 15f. La hidrólisis posterior del éster de acetato 15f en condiciones ácidas (HCl), seguida de oxidación del alcohol resultante mediante el uso de condiciones de oxidación convencionales (por ejemplo, PCC o PDC, condiciones de oxidación de Swern) puede proporcionar el ácido 15g. El ácido 15g se puede hacer reaccionar con azida de difenilfosforilo (DPPA) (“New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis.” Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem.* Soc. 1972, *94*, 6203–6205) en presencia de alcohol de bencilo con temperatura que varía entre 10 °C y 120 °C para generar el compuesto 15h de bencilcarbamato. La hidrólisis del metiléster mediante el uso de una base de hidróxido alcalino común, seguida de la hidrogenación del bencilcarbamato en presencia de un catalizador de paladio (paladio sobre carbón), puede proporcionar la amina 15i. La diazotización de la amina mediante el uso de nitrito de sodio, seguida de la hidrólisis de las especies de diazonio con una base de hidróxido alcalino puede proporcionar el compuesto 15j. Del ácido 15j, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10 para proporcionar el compuesto 15k. El alcohol 15k resultante se puede hacer reaccionar con el haluro 11d mediante los métodos descritos en el Esquema 11 para obtener compuestos de la Fórmula I-M.

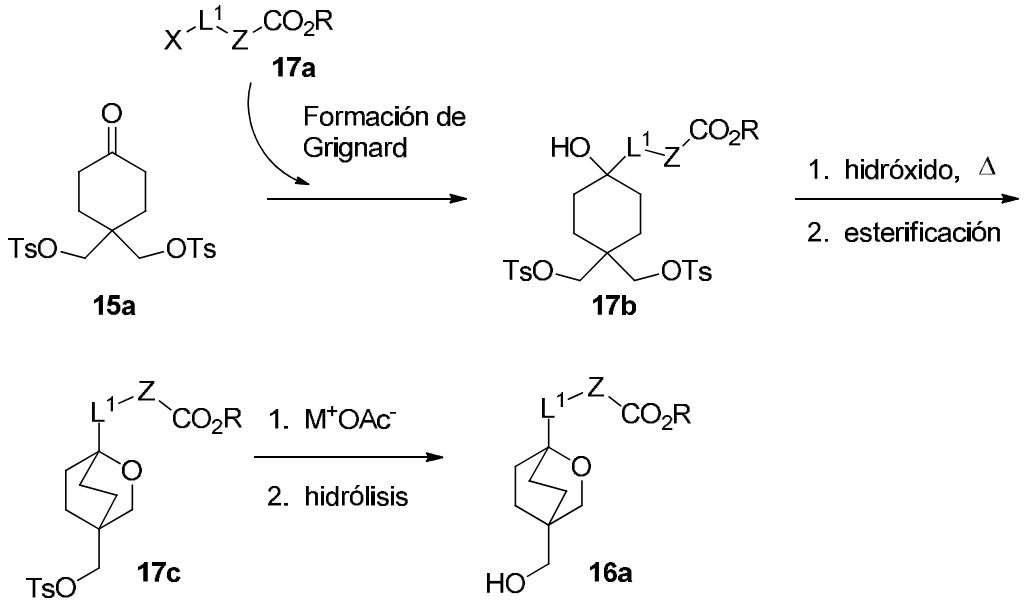
ESQUEMA 16



El Esquema 16 describe las síntesis de compuestos de las Fórmulas I-N y I-O (un subconjunto de la Fórmula I).

El compuesto 16a se puede preparar mediante la hidrólisis de éster del compuesto 15f (Esquema 15) mediante el uso de una base de hidróxido alcalino típica. Del ácido 16a, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10. El alcohol 16b se puede hacer reaccionar con haluro 11d usando los métodos descritos en el Esquema 11 para obtener compuestos de la Fórmula I-N. De manera alternativa, el compuesto 16b se puede oxidar a aldehído 16c usando los métodos descritos en el Esquema 6. El aldehído 16b se puede hacer reaccionar con 14a o 14b usando los métodos descritos en el Esquema 14 para proporcionar compuestos de la Fórmula I-O. Los compuestos de la Fórmula I-O pueden ser separados en isómeros *trans* y *cis* por una persona del oficio de nivel medio mediante el uso de métodos de purificación comunes (por ejemplo, cromatografía en columna flash en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa).

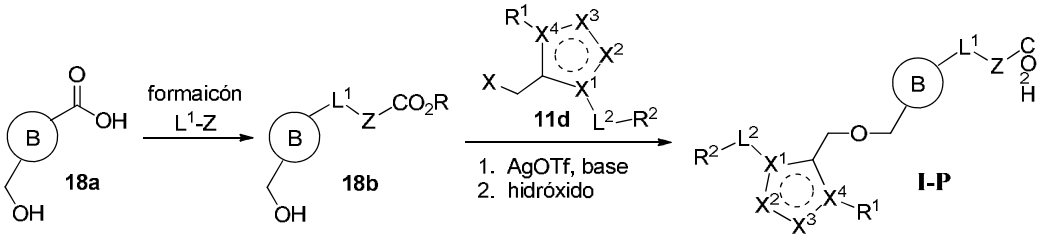
ESQUEMA 17



El Esquema 17 describe una síntesis alternativa del compuesto 16a, en donde: L^1 = enlace covalente. Z = anillo de arilo de 6 a 10 miembros.

Una persona del oficio de nivel medio puede convertir el haluro 17a de arilo (X = Cl, Br, I) en reactivo de Grignard usando varios métodos conocidos y establecidos ("The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions." Orchin, M. *J. Chem. Educ*., 1989, *66*, 586). El reactivo de Grignard resultante se puede hacer reaccionar con la cetona 15a en un solvente etéreo (por ejemplo, éter, THF, 1,4-dioxano), con temperaturas entre –78 °C y 25 °C, para proporcionar 17b. El Intermediario 17b se puede ciclizar en presencia de una base de hidróxido alcalino típica a temperatura elevada (70 °C), y, posteriormente, volver a esterificar con yoduro de alquilo (por ejemplo, iodometano, iodoetano) para formar el compuesto 17c de anillo de oxobiciclo[2.2.2]octano. El tosilato 17c se puede desplazar con una sal de acetato común (por ejemplo, acetato de cesio, acetato de potasio) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperaturas elevadas (120 °C). El acetato resultante se puede hidrolizar con metóxido de sodio para proporcionar el alcohol 16a. Los métodos descritos en el Esquema 16 se pueden usar para convertir 16a en compuestos de las Fórmulas I-N y I-O.

ESQUEMA 18



El Esquema 18 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula I-P (un subconjunto de la Fórmula I) en donde: B = biciclo[1.1.1]pentano o cubano 1,4-sustituido.

El ácido 18a se puede preparar mediante la hidrólisis de los precursores de metiléster. Estos precursores de metiléster están disponibles en el comercio, o pueden ser obtenidos por una persona del oficio de nivel medio mediante el uso de métodos conocidos: metil 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato (Goh, Y. L. et al. *ACS Med. Chem. Lett*. 2017, *8*, 516-520); o metil (1r,2R,3R,4s,5s,6S,7S,8r)-4-(hidroximetil)cuban-1-carboxilato (Curry, K. et al. WO 99/54280). Del ácido 18a, se puede lograr la formación L^1-Z de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1 a 10. El alcohol 18b resultante se puede hacer reaccionar con el haluro 11d mediante los métodos descritos en el Esquema 11 para obtener compuestos de la Fórmula I-H.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y formas de realización particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en la presente se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en la presente o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

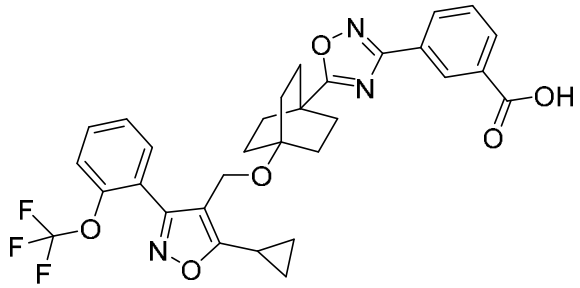
Según sea adecuado, las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para las reacciones anhidras, se usaron solventes DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se usaron solventes de grado de

reactivo o de grado de HPLC. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos obtenidos en el comercio se usaron como se recibieron.

En general, los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron en instrumentos Bruker o JEOL de 400 MHz y 500 MHz en los solventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm de tetrametilsilano con la resonancia del solvente como estándar interno. En general, los datos espectrales de ^{1}HRMN se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, br s = singulete amplio, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuarteto, sep = septeto, m = multiplete, app = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

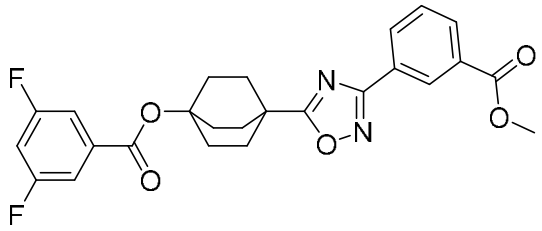
EJEMPLO 1

ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



(1)

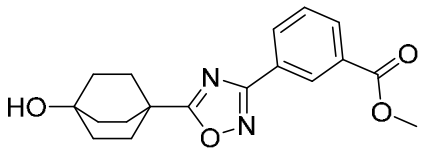
ETAPA A. Intermediario 1A. Preparación de 4-(3-(3-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il 3,5-difluorobenzoato



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron ácido 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,20 g, 0,65 mmol) (Shi, Y. et al. WO 2014/159802) y DCM (2 ml). A esta mezcla se agregó CDI (0,16 g, 0,97 mmol) en una porción, después de lo cual se observó la evolución del gas. La reacción se agitó durante 1 h, luego se agregó metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato (0,23 g, 1,2 mmol) (Tung, R.D. WO 2016/073545).

Luego de agitar durante 18 h en N_2, el solvente se concentró, el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y la reacción se agitó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla se enfrió, el solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 20 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,29 g, 0,62 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.75 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 14H). MS (ESI) 469 (M+H).

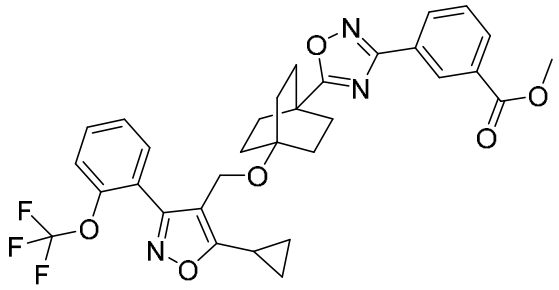
ETAPA B. Intermediario 1B. Preparación de metil 3-(5-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 1A (0,29 g, 0,62 mmol), MeOH (6 ml), THF (12 ml) y metóxido de sodio (0,25 ml, 1,2 mmol) (5 N en MeOH). Después de agitar durante 1 h en N_2, la reacción se inactivó con 5 % de ácido cítrico (acuoso), se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,16 g, 0,47 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.74 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 6H), 1.88-1.80 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 1C. Preparación de metil 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregaron Intermediario 1B (0,050 g, 0,15 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,24 g, 0,91 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,20 ml, 0,91 mmol) y DCM (2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (0,083 g, 0,23 mmol). Después de agitar durante 18 h en N_2, la mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,029 g, 0,048 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H). MS (ESI) 610 (M+H).

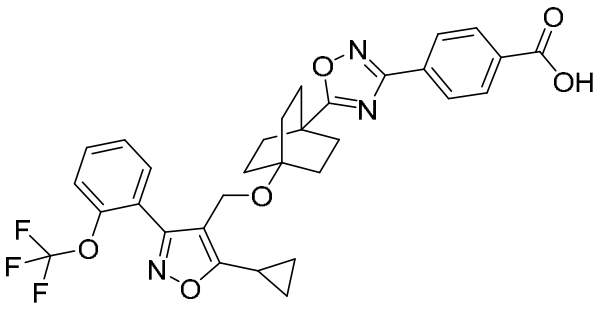
ETAPA D. EJEMPLO 1

A un matraz de 20 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 1C (0,020 g, 0,033 mmol), MeOH (1 ml) y NaOH 1 M (acuoso) (0,33 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con HCl 1 M (acuoso) (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-100 % de B durante 15 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto

deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,017 g, 0,029 mmol, 88 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.40 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 6H), 1.64 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.20-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 596 (M+H).

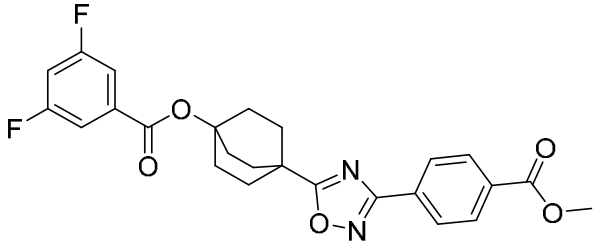
EJEMPLO 2

ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



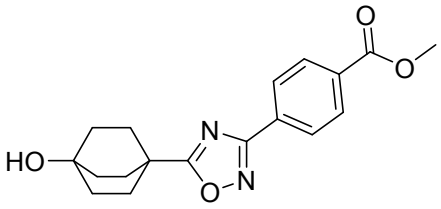
(2)

ETAPA A. Intermediario 2A. Preparación de 4-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il 3,5-difluorobenzoato



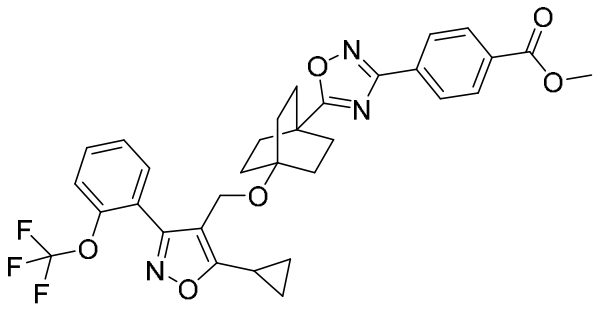
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1A, sustituyendo metil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) benzoato (Tale, R.H., et al. *J. Chem. Pharm. Res*., 2011, *3*, 496-505) cuando correspondiese: (0,33 g, 0,70 mmol, 87 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.20-8.13 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (br d, *J*=1.3 Hz, 12H). MS (ESI) 469 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 2B. Preparación de metil 4-(5-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1B, sustituyendo el Intermediario 2A cuando correspondiese: (0,19 g, 0,58 mmol, 82 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.17 (d, *J*=0.8 Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 2C. Preparación de metil 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1C, sustituyendo el Intermediario 2B cuando correspondiese: (0,027 g, 0,044 mmol, 31 % de rendimiento, aceite amarillo pálido). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.05 (br s, 6H), 1.65 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 610 (M+H).

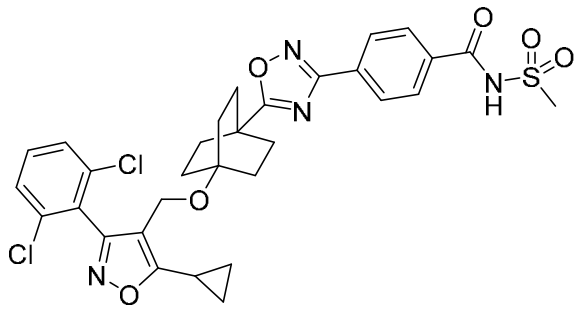
ETAPA D. EJEMPLO 2

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapa D), sustituyendo el Intermediario 2C cuando correspondiese: (17 mg, 0,028 mmol, 80 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.22-1.03

(m, 5H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 596 (M+H).

EJEMPLO 3

4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(metilsulfonil)benzamida

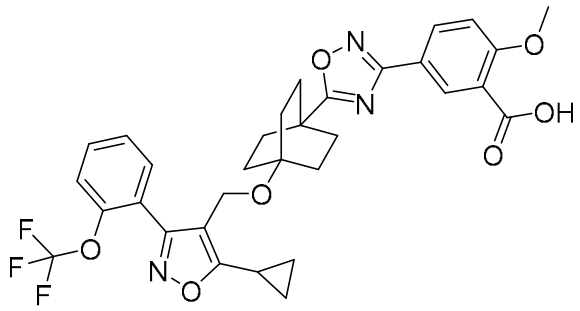


(3)

A un vial de centelleo de 20 ml se agregaron Ejemplo 28 (0,017 g, 0,029 mmol), metansulfonamida (5,6 mg, 0,059 mmol), DMAP (7,2 mg, 0,059 mmol) y DMF (1 ml). A esta mezcla se agregó EDC (0,011 g, 0,059 mmol) y la reacción se agitó. Después de 2 h, la reacción se filtró y el filtrado crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18 de Waters, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 45-90 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0095 g, 0,014 mmol, 49 % de rendimiento). 7,59 ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.01 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 890. MS (ESI) 596 (M+H).

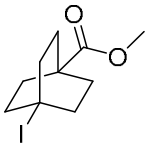
EJEMPLO 4

ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico



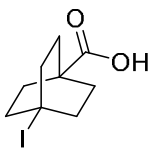
(4)

ETAPA A. Intermediario 4A. Preparación de metil 4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un matraz de 500 ml con forma de pera se agregaron ácido 4-(metoxicarbonil) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (1,0 g, 4,7 mmol), clorobenceno (200 ml), tetraacetato de plomo (2,7 g, 6,1 mmol), y luego yodo (2,6 g, 10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en N_2, y se irradió con LED azul (Kessil). Después de 2,5 h, la reacción se enfrió, se filtró, y la torta de filtro se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 10 % de B; velocidad de flujo = 80 ml/min) (el producto es activo para rayos UV; TLC R*f* = 0,5; 4:1 Hex:EtOAc). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,3 g, 4,4 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.65 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 6H).

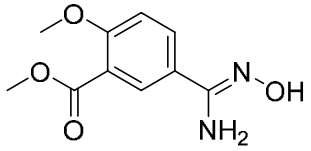
ETAPA B. Intermediario 4B. Preparación de ácido 4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 4A (1,3 g, 4,4 mmol), NaOH 1 M (acuoso) (31 ml, 31 mmol) y THF (30 ml). Después

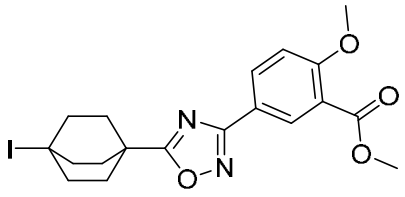
de agitar durante 18 h, la reacción se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,2 g, 4,28 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 2.57-2.34 (m, 6H), 2.10-1.86 (m, 6H).

ETAPA C. Intermediario 4C. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoato



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron metil 5-ciano-2-metoxibenzoato (0,23 g, 1,2 mmol), hidroxilamina clorhidrato (0,42 g, 6,0 mmol), MeOH (12 ml) y TEA (0,84 ml, 6,0 mmol). Después de agitar durante 18 h, el solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,252 g, 1,124 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 4D. Preparación de metil 5-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoato



Etapa 1: A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 4B (0,21 g, 0,75 mmol) y DCM (3 ml). A esta mezcla se agregó CDI

(0,18 g, 1,1 mmol) en una porción, después de lo cual se observó la evolución del gas. Después de agitar durante 15 min, se agregó el Intermediario 4C (0,25 g, 1,1 mmol) y la reacción se agitó en N_2 durante 18 h.

Etapa 2: El solvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se agitó a reflujo. Después de 5 h, la reacción se enfrió y el solvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 20 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,30 g, 0,64 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.64-8.47 (m, 1H), 8.35-8.14 (m, 1H), 7.44-7.23 (m, 1H), 7.21-7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.79-2.57 (m, 6H), 2.36-2.16 (m, 6H). MS (ESI) 469 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 4

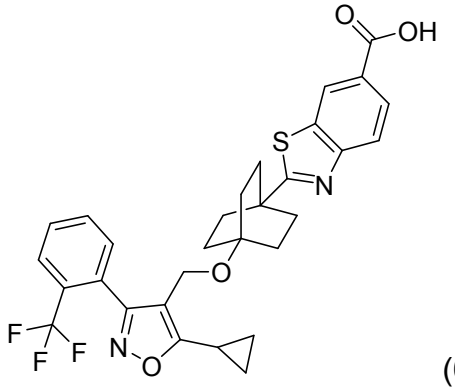
Etapa 1. A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron Intermediario 4D (0,05 g, 0,11 mmol), (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol (0,096 g, 0,32 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,22 g, 0,85 mmol) y 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,48 ml, 2,1 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml), los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de SiO_2, primero se eluyó con hexanos, y luego con EtOAc para recolectar el producto crudo. El filtrado se concentró y el residuo se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en NaOH 1 M (acuoso) (10 ml) y THF (10 ml), y se agitó a 45 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil

A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (13 mg, 0,021 mmol, 19 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.29 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 626 (M+H).

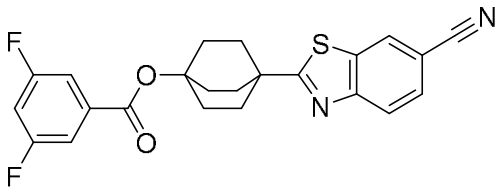
EJEMPLO 6

ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilico



(6)

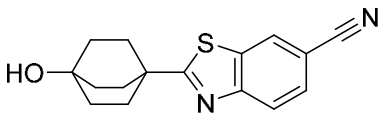
ETAPA A. Intermediario 6A. Preparación de 4-(6-cianobenzo[d]tiazol-2-il) biciclo[2.2.2]octan-1-il 3,5-difluorobenzoato



A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron ácido 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,3 g, 0,97 mmol), 4-amino-3-mercaptobenzonitrilo (0,17 g, 1,2 mmol) (Ver, en general, Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun*. 1980, *10*, 167-173; *synthesis of various 2-aminobenzenethiols*), piridina (0,24 ml, 2,9 mmol) y DCE (4

ml). A esta mezcla se agregó T3P (1,4 ml, 2,4 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y el vial se tapó y la solución homogénea se agitó a 80 °C. Después de 18 h, se observó un precipitado amarillento. La reacción se enfrió, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,39 g, 0,92 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 12H). MS (ESI) 425 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 6B. Preparación de 2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 6A (0,39 g, 0,92 mmol), THF (9 ml) y MeOH (9 ml). A esta mezcla se agregó metóxido de sodio (0,37 ml, 1,8 mmol) (solución 5 N en THF) y la reacción se agitó. Después de 1 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,35 g, 0,92 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8.44 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.87-1.83 (m, 6H). MS (ESI) 285 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 6

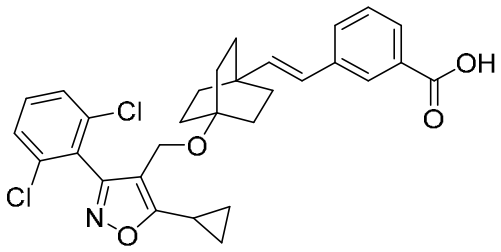
Etapa 1. A un vial de 50 ml se agregaron Intermediario 6B (0,11 g, 0,30 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,46 g, 1,8 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina

(0,39 ml, 1,8 mmol) y THF (6 ml). El recipiente se purgó con N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (0,16 g, 0,45 mmol), el recipiente se volvió a purgar con N_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío. El material se usó en la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en MeOH (5 ml), THF (5 ml) y NaOH 1 M (acuoso) (5 ml). Luego de agitar a 90 °C durante 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 40-80 % de B durante 24 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,4 mg, 4,1 µmol, 1 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 6H), 1.59 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4200. MS (ESI) 569 (M+H).

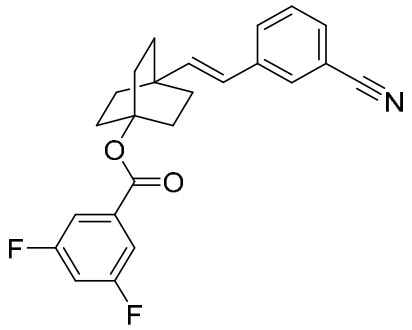
EJEMPLO 7

ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico



(7)

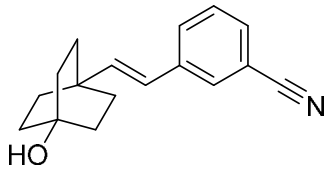
ETAPA A. Intermediario 7A. Preparación de (*E*)-4-(3-cianoestiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il 3,5-difluorobenzoato



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron ácido 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,27 g, 0,87 mmol), ácido (*E*)-3-(3-cianofenil)acrílico (0,10 g, 0,58 mmol), polvo de cobre (1,8 mg, 0,029 mmol), nitrato de plata (0,020 g, 0,12 mmol), persulfato de potasio (0,16 g, 0,56 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 90 °C, se destapó y se dejó abierta al aire. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (98 mg, 0,25 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.31-6.17 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.90-1.82 (m, 6H). MS (ESI) 394 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 7B. Preparación de (*E*)-3-(2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-

1-il)vinil)benzonitrilo



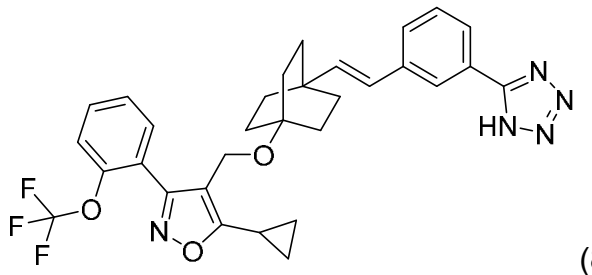
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 7A (0,36 g, 0,92 mmol), MeOH (10 ml), THF (10 ml) y metóxido de sodio (0,37 ml, 1,8 mmol) (5 M en MeOH). La reacción se agitó en N_2. Después de 1 h, la reacción se inactivó con 5 % de ácido cítrico (acuoso), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,21 g, 0,83 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.30-6.16 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 7

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 6 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 7B y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol: (2,4 mg, 4,5 µmol, 2 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.26-6.18 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 539 (M+H).

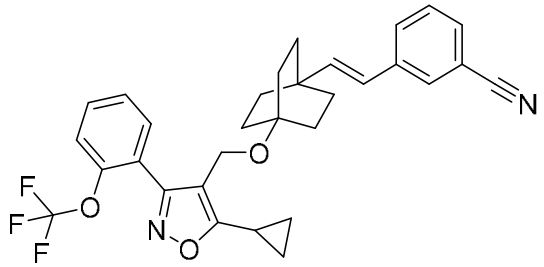
EJEMPLO 8

(*E*)-4-(((4-(3-(1H-tetrazol-5-il)estiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



(8)

ETAPA A. Intermediario 8A. Preparación de (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) benzonitrilo



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron Intermediario 7B (0,15 g, 0,59 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,91 g, 3,6 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,78 ml, 3,6 mmol) y DCM (8 ml). La mezcla se purgó con N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (0,32 g, 0,89 mmol) y el recipiente se volvió a purgar con N_2 y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con DCM:MeOH (4 ml; 1:1), se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,060 g, 0,11 mmol, 19 % de rendimiento) como un residuo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.09 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=5.3 Hz, 12H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H). MS (ESI) 535 (M+H).

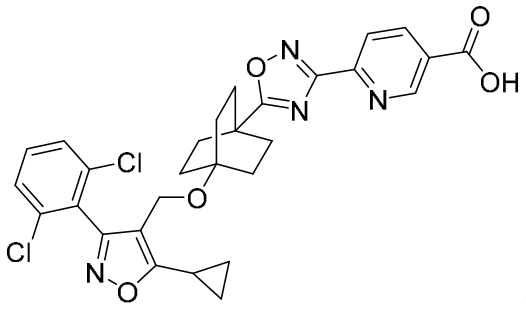
ETAPA B. EJEMPLO 8

A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron Intermediario 8A (0,060 g, 0,11 mmol), tolueno (5 ml), óxido de dibutilestaño (0,028 g, 0,11 mmol) y azidotrimetilsilano (0,13 g, 1,1 mmol). El

recipiente se tapó y se agitó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se inactivó lentamente con nitrato de amonio cérico (0,68 g, 1,2 mmol) disuelto en agua (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 60-85 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 85% de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,7 mg, 8,0 µmol, 7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07-7.97 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.38-6.21 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.63 (br d, *J*=8.8 Hz, 6H), 1.54 (br d, *J*=8.0 Hz, 5H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 380. MS (ESI) 578 (M+H).

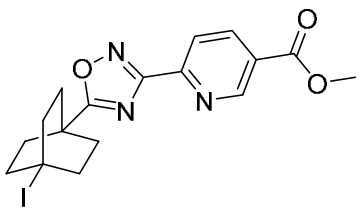
EJEMPLO 9

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico



(9)

ETAPA A. Intermediario 9A. Preparación de metil 6-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinato



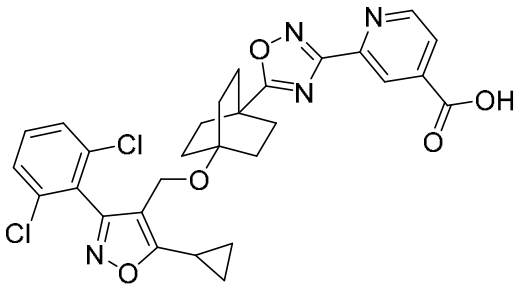
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4D, comenzando con Intermediario 4B y sustituyendo metil (*Z*)-6-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)nicotinato (Ho, J.Z. et al. WO 2001/079261) cuando correspondiese: (0,085 g, 0,19 mmol, 19 % de rendimiento, aceite incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.38 (s, 1H), 8.47 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 9

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 9A y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (12 mg, 0,020 mmol, 22 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27-9.05 (m, 1H), 8.50-8.32 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 950. MS (ESI) 582 (M+H)

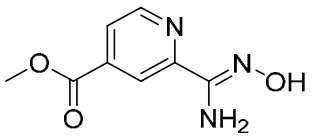
EJEMPLO 10

Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotínico



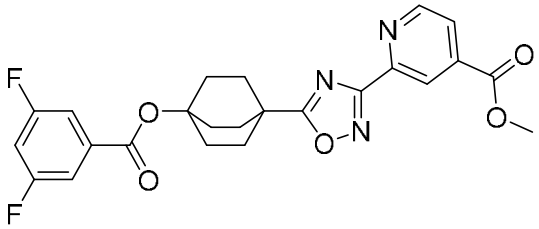
(10)

ETAPA A. Intermediario 10A. Preparación de metil (*Z*)-2-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)isonicotinato



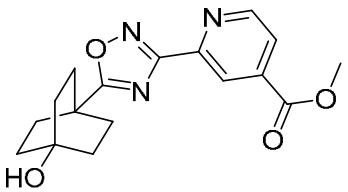
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 2-cianoisonicotinato como material de inicio: (0,51 g, 2,6 mmol, 85 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 11.06-11.06 (m, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.50-8.35 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 10B. Preparación de metil 2-(5-(4-((3,5-difluorobenzoil)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1A, sustituyendo el Intermediario 10A cuando correspondiese: (0,14 g, 0,30 mmol, 31 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, THF) δ 7.07 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.14 (dd, *J*=5.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.49-5.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.57-0.46 (m, 12H). MS (ESI) 470 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 10C. Preparación de metil 2-(5-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinato



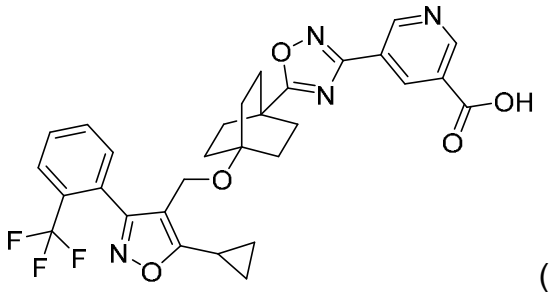
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1B: (0,097 g, 0,30 mmol, 99 % de rendimiento, aceite incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8.93-8.87 (m, 1H), 8.65-8.57 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapas C y D), mediante la reacción de Intermediario 10C y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol: (0,026 g, 0,045 mmol, 15 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85-8.77 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 582 (M+H).

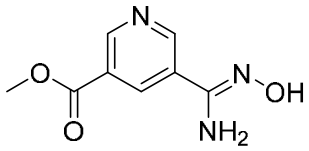
EJEMPLO 11

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico



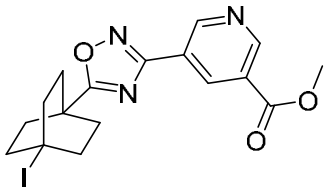
(11)

ETAPA A. Intermediario 11A. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)nicotinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 5-cianonicotinato como material de inicio: (1,2 g, 6,1 mmol, 98 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06-9.92 (m, 1H), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.61-8.43 (m, 1H), 6.19-6.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 11B. Preparación de metil 5-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinato



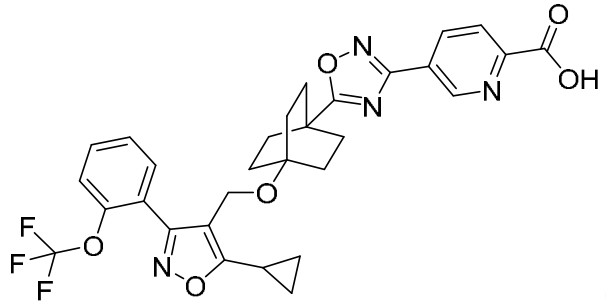
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4D, comenzando con Intermediario 4B y sustituyendo el Intermediario 11A cuando correspondiese: (0,59 g, 1,3 mmol, 94 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 9.43 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 9.32 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.90 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.30-2.19 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 11

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 11B y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (49 mg, 0,083 mmol, 73 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.26-9.18 (m, 1H), 8.73-8.63 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2900. MS (ESI) 581 (M+H).

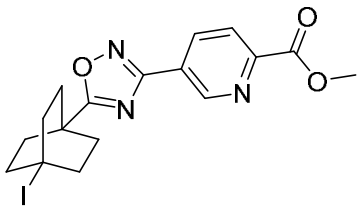
EJEMPLO 12

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



(12)

ETAPA A. Intermediario 12A. Preparación de metil 5-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato



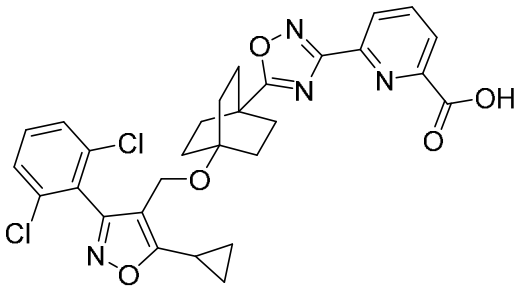
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4D, comenzando con Intermediario 4B y sustituyendo metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)picolinato (Quattropani, A. et al. WO 2010/100142) cuando correspondiese: (0,43 g, 0,98 mmol, 69 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 9.37 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 12

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 12A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (15 mg, 0,024 mmol, 21 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (br s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).

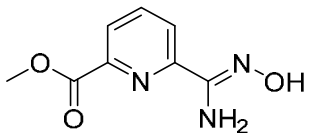
EJEMPLO 13

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



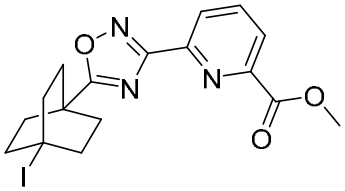
(13)

ETAPA A. Intermediario 13A. Preparación de metil (*Z*)-6-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 6-cianopicolinato como material de inicio: (1,1 g, 5,5 mmol, 89 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16-10.09 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 5.93-5.78 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 13B. Preparación de metil 6-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato



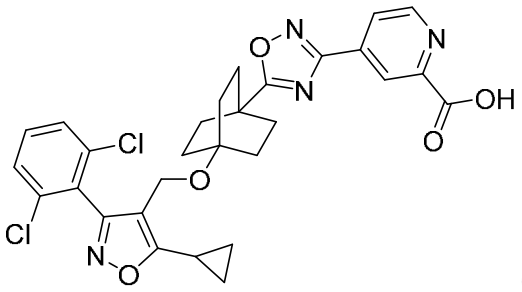
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4D, comenzando con Intermediario 4B y sustituyendo el Intermediario 13A cuando correspondiese: (0,23 g, 0,52 mmol, 54 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 6H), 2.32-2.24 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 13

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 13B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (17 mg, 0,029 mmol, 32 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-7.99 (m, 3H), 7.66-7.55 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.03 (br s, 6H), 1.52 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 582 (M+H).

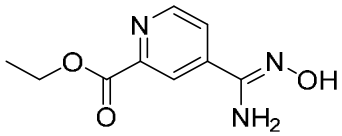
EJEMPLO 14

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



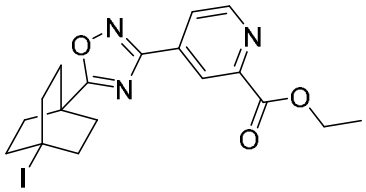
(14)

ETAPA A. Intermediario 14A. Preparación de etil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando etil 4-cianopicolinato como material de inicio: (0,30 g, 1,4 mmol, 100 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23-10.16 (m, 1H), 8.77-8.69 (m, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 14B. Preparación de etil 4-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4D, comenzando con Intermediario 4B y sustituyendo el Intermediario 14A cuando correspondiese: (0,34 g, 0,75 mmol, 78 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.71-2.55 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 454 (M+H).

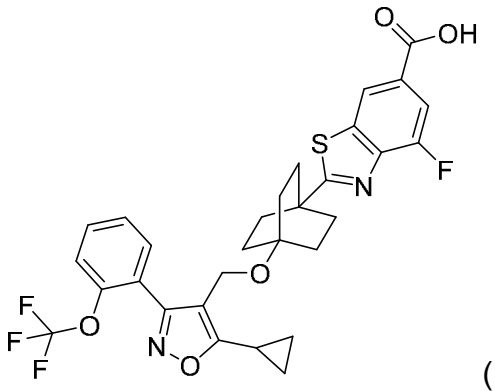
ETAPA C. EJEMPLO 14

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario

14B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (6,8 mg, 0,012 mmol, 13 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-8.80 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 582 (M+H).

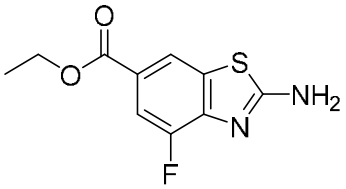
EJEMPLO 15

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



(15)

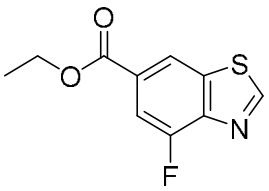
ETAPA A. Intermediario 15A. Preparación de etil 2-amino-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



A un matraz de 200 ml con forma de pera se agregaron etil 4-amino-3-fluorobenzoato (3,7 g, 20 mmol), tiocianato de sodio (6,5 g, 80 mmol) y AcOH glacial (25 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se agregó bromo (1 ml) disuelto en AcOH glacial (5 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 30 °C durante 48 h. La reacción se enfrió, los sólidos se retiraron mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con DCM (2x10 ml). El filtrado se concentró, el residuo se diluyó en agua (50 ml) y se agregó NH_4OH concentrado hasta pH ~9 (alrededor de 5 ml). La suspensión se agitó durante 2 h y el producto sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (3x10 ml). El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3,0 g, 12 mmol,

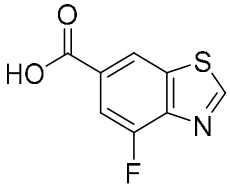
62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.00 (m, 2H), 7.57 (dd, *J*=11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 241 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 15B. Preparación de etil 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 15A (1,5 g, 6,2 mmol), THF (20 ml), y luego nitrito de isoamilo (2,5 ml, 19 mmol). La suspensión se agitó a reflujo en N_2 durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,0 g, 4,6 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.17 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 4H). MS (ESI) 226 (M+H).

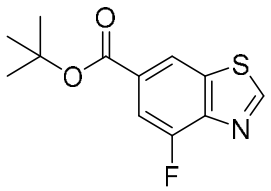
ETAPA C. Intermediario 15C. Preparación de ácido 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 15B (1,0 g, 4,6 mmol), THF (23 ml), y luego NaOH 1 M (acuoso) (23 ml, 23 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (100 ml). La suspensión se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,90 g, 4,6 mmol, 99 % de

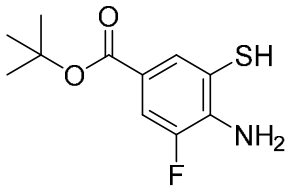
rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62-12.50 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=11.3, 1.4 Hz, 1H). MS (ESI) 198 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 15D. Preparación de *ter*-butil 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 15C (0,90 g, 4,6 mmol) y *t*-butanol (11 ml). A la reacción se agregó *ter*-butil (*Z*)-*N*,*N*'-diisopropilcarbamimidato (9,2 g, 46 mmol) (Mathias, L.J. *Synthesis* 1979, *1979*, 561-576.) disuelto en THF (11 ml). Después de agitar durante 18 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,75 g, 3,0 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 1.66 (s, 11H). MS (ESI) 254 (M+H).

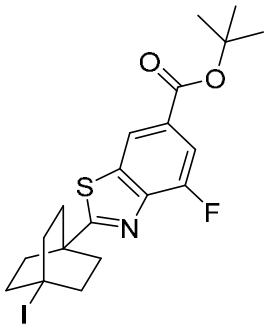
ETAPA E. Intermediario 15E. Preparación de *ter*-butil 4-amino-3-fluoro-5-mercaptobenzoato



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 15D (0,75 g, 3,0 mmol), 95 % de EtOH (acuoso) (10 ml) e hidrato de hidrazina (6,4 ml, 100 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 %

de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,38 g, 1,5 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 1H), 1.59 (s, 9H). MS (ESI) 244 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 15F. Preparación de *ter*-butil 4-fluoro-2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 15E (0,35 g, 1,3 mmol), Intermediario 4B (0,46 g, 1,5 mmol), piridina (0,30 ml, 3,8 mmol) y DCE (8 ml). A esta mezcla se agregó T3P (1,9 ml, 3,1 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y la reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 5 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,17 g, 0,35 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.35 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 6H), 1.64 (s, 9H). MS (ESI) 488 (M+H).

ETAPA G. EJEMPLO 15

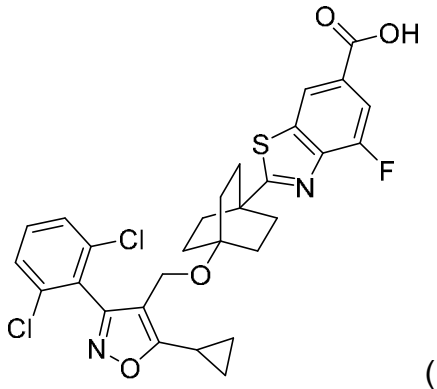
Etapa 1: A un vial de 2 dram equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron Intermediario 15F (0,030 g, 0,062 mmol), (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil) isoxazol-4-il)metanol (0,055 g, 0,19 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,13 g, 0,49 mmol), y 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,28 ml, 1,2 mmol). El recipiente se purgó con N_2, se tapó y se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con DCM/MeOH, se filtró y el filtrado se

concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de SiO_2, primero se eluyó con hexanos, y luego con EtOAc para recolectar el producto crudo. El filtrado se concentró y el residuo crudo se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en KOH (5 ml) (2 M en MeOH) y THF (5 ml) y se agitó. Después de 2 h, la reacción se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,4 mg, 2,3 µmol, 4 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44-8.31 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.57 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.07 (br s, 6H), 1.68 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 210. MS (ESI) 603 (M+H).

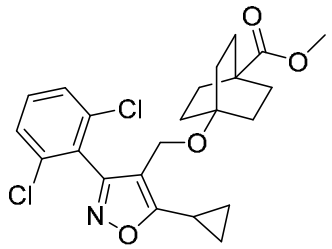
EJEMPLO 16

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



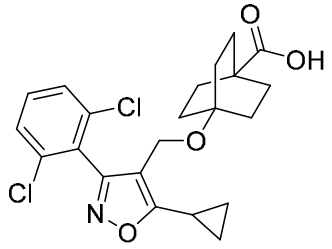
(16)

ETAPA A. Intermediario 16A. Preparación de metil 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se agregaron Intermediario 4A (280 mg, 0,97 mmol), (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol, y luego 2,6-di-*ter*-butilpiridina (2,6 ml, 12 mmol) y trifluorometansulfonato de plata (2,0 mg, 7,7 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM/MeOH (20 ml; 1:1). La suspensión resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con DCM (10 ml), y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg, 0,56 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 16B. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 16A (150 mg, 0,22 mmol), NaOH 1 M (acuoso) (2,2 ml, 2,2 mmol) y THF (2 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 18 h, después de lo cual la reacción se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título

(110 mg, 0,19 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7.57-7.46 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 16

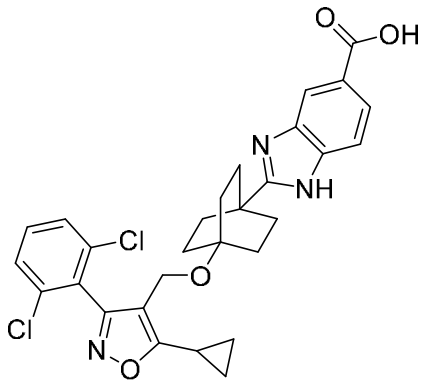
Etapa 1: A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 16B (110 mg, 0,19 mmol), Intermediario 15E (100 mg, 0,42 mmol), piridina (0,046 ml, 0,57 mmol) y DCE (2 ml). A esta mezcla se agregó T3P (0,28 ml, 0,47 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y la reacción se agitó a 80 °C en N_2. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = DCM, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 10 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin caracterización.

El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en KOH (5 ml) (2 M en MeOH) y THF (5 ml) y se agitó. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y el MeOH se retiró azeotrópicamente mediante evaporación giratoria. La capa de agua resultante se acidificó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 24-64 % de B durante 22 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (37 mg, 0,062 mmol, 33 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 588 (M+H).

EJEMPLO 17

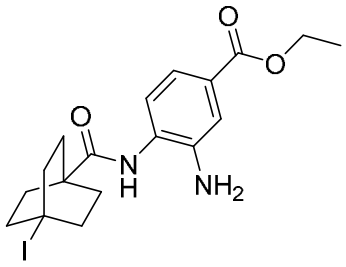
Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-

1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílico



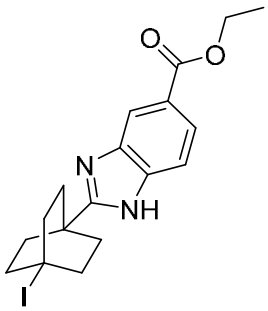
(17)

ETAPA A. Intermediario 17A. Preparación de etil 3-amino-4-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato



A un vial de centelleo de 20 ml se agregaron Intermediario 4B (0,30 g, 1,1 mmol), etil 3,4-diaminobenzoato (0,29 g, 1,6 mmol), DMAP (0,26 g, 2,1 mmol), y luego DMF (5 ml). A esta mezcla se agregó EDC (0,41 g, 2,1 mmol) y el vial se tapó y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,17 g, 0,38 mmol, 36 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 6H), 2.13-2.05 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 3H). MS (ESI) 443 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 17B. Preparación de etil 2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato



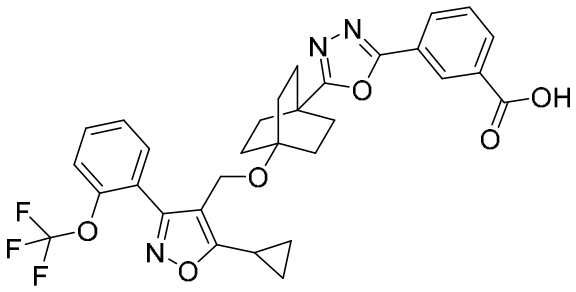
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron Intermediario 17A (0,17 g, 0,38 mmol) y AcOH glacial (8 ml). La reacción se agitó a 115 °C en N_2. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,16 g, 0,38 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.34-8.11 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.66-7.43 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.19 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 425 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 17

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 17B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (24 mg, 0,043 mmol, 37 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-7.95 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 553 (M+H).

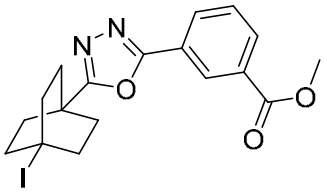
EJEMPLO 18

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico



(18)

ETAPA A. Intermediario 18A. Preparación de metil 3-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato



A una mezcla de Intermediario 4B (0,24 g, 0,84 mmol), metil 3-(hidrazincarbonil) benzoato (0,16 g, 0,84 mmol) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247) y DIEA (0,44 ml, 2.5 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó TBTU (0,30 g, 0,92 mmol). Después de agitar durante 2 h, se agregaron sucesivamente DIEA (0,29 ml, 1,7 mmol), y luego cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,48 g, 2,5 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó en N_2. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con K_2HPO_4 1 M (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,063 g, 0,14 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.69-8.60 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 6H), 2.24 (br d, *J*=8.3 Hz, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

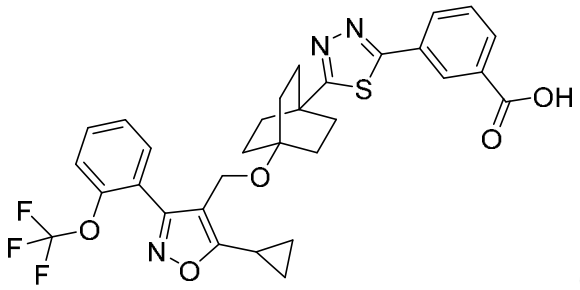
ETAPA B. EJEMPLO 18

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 18A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (19 mg, 0,033

mmol, 47 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 596 (M+H).

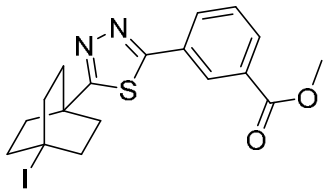
EJEMPLO 19

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico



(19)

ETAPA A. Intermediario 19A. Preparación de metil 3-(5-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato



Etapa 1: A una mezcla de Intermediario 4B (0,24 g, 0,84 mmol), metil 3-(hidrazincarbonil)benzoato (0,16 g, 0,84 mmol) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247), TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) y HOBT (0,039 g, 0,25 mmol) en DMF (6 ml) se agregó EDC (0,24 g, 1,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío y se usó en la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 se disolvió en THF (5 ml), se agregó pentasulfuro de fósforo (0,48 g, 2,2 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad

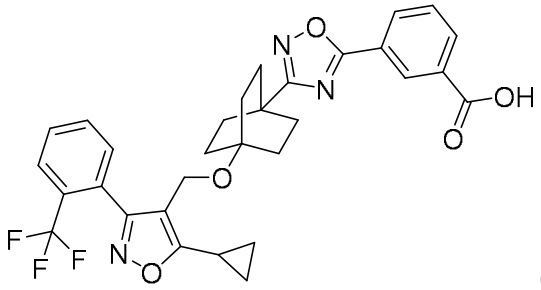
de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,13 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d_2) δ 8.41 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.05 (td, *J*=7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.17-2.05 (m, 6H). MS (ESI) 455 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 19

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 19A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (4,1 mg, 0,0067 mmol, 10 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 8.08 (br t, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.56 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 612 (M+H).

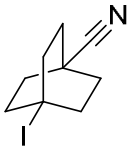
EJEMPLO 20

Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



(20)

ETAPA A. Intermediario 20A. Preparación de 4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carbonitrilo



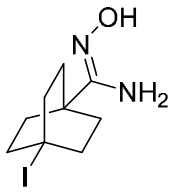
Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregaron Intermediario 4B (0,56 g, 2,0 mmol), THF (20 ml) y TEA (0,42 ml, 3,0 mmol). La mezcla se enfrió hasta -30 °C, luego se agregó por goteo etil cloroformiato (0,23 ml, 2,4 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a –30 °C. La reacción se filtró, el

matraz y la torta de filtro se lavaron con una cantidad adicional de THF helado (15 ml), y la reacción se enfrió hasta –20 °C.

Etapa 2: La mezcla que se generó anteriormente se enfrió hasta –20 °C, y se dispersó gas de amoníaco en la mezcla durante 10 min. Luego de agitar a esta temperatura durante 40 min, el solvente se concentró y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación o caracterización.

Etapa 3: El residuo mencionado anteriormente se disolvió en THF (12 ml), se agregó piridina (0,53 ml, 6,6 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se agregó anhídrido trifluoroacético (0,57 ml, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. A esta mezcla se agregó MeOH (5 ml) y K_2HPO_4 1 M (acuoso) (5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con HCl 1 M (acuoso), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,37 g, 1,4 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2.56-2.46 (m, 6H), 2.14-2.04 (m, 6H).

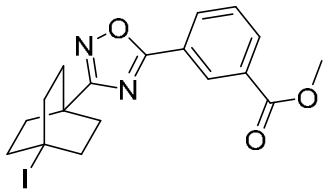
ETAPA B. Intermediario 20B. Preparación de (*Z*)-*N*'-hidroxi-4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 20A (0,37 g, 1,4 mmol), hidroxilamina clorhidrato (0,49 g, 7,1 mmol), MeOH (14 ml) y TEA (0,99 ml, 7,1 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,40 g, 1,4 mmol, 96 % de

rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.26-7.14 (br s, 1H), 4.55-4.33 (br s, 2H), 2.51 (br d, *J*=8.3 Hz, 6H), 1.93-1.85 (m, 6H).

ETAPA C. Intermediario 20C. Preparación de metil 3-(3-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato



Etapa 1: A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregaron ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (0,14 g, 0,75 mmol) y DCM (4 ml). A esta mezcla se agregó CDI (0,13 g, 0,82 mmol) en una porción, después de lo cual se observó la evolución del gas. La reacción se agitó durante 30 min, se agregó Intermediario 20B (0,20 g, 0,68 mmol) y la reacción se agitó en N_2.

Etapa 2: El solvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se agitó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se enfrió, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,25 g, 0,57 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.80-8.75 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

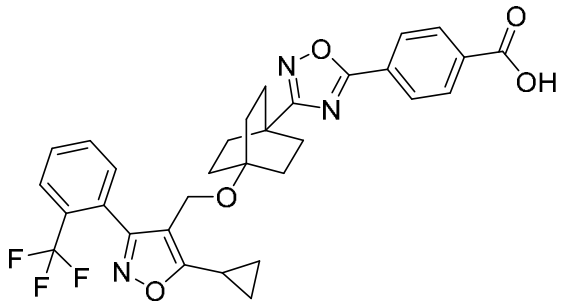
ETAPA D. EJEMPLO 20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción del Intermediario 20C y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (27 mg, 0,047, 41 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59-8.54 (m, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=2.3 Hz, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) =

510. MS (ESI) 580 (M+H).

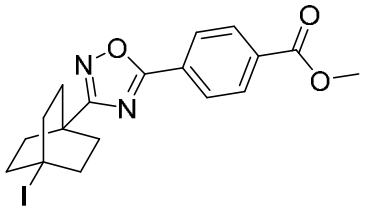
EJEMPLO 21

Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



(21)

ETAPA A. Intermediario 21A. Preparación de metil 4-(3-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20C, mediante la reacción de Intermediario 20B y ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico: (240 mg, 0,55 mmol, 81 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.25-8.15 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

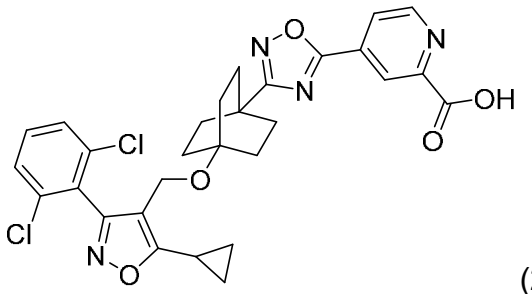
ETAPA B. EJEMPLO 21

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 21A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (41 mg, 0,070 mmol, 60 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 4H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 880. MS (ESI) 580 (M+H).

EJEMPLO 22

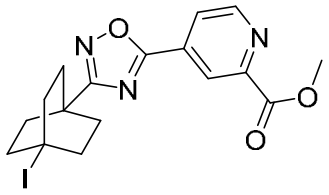
Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-

il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico



(22)

ETAPA A. Intermediario 22A. Preparación de metil 4-(3-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinato



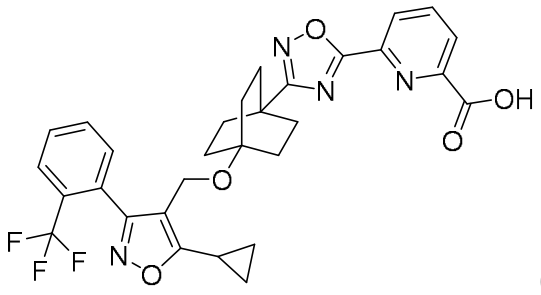
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20C, mediante la reacción de Intermediario 20B y ácido 2-(metoxicarbonil)isonicotínico: (0,25 g, 0,57 mmol, 76 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.39-8.31 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.22-2.16 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 22

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 22A y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (2,4 mg, 0,0041, 4 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.54-8.45 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 210. MS (ESI) 582 (M+H).

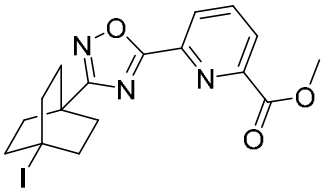
EJEMPLO 23

Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico



(23)

ETAPA A. Intermediario 23A. Preparación de metil 6-(3-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinato



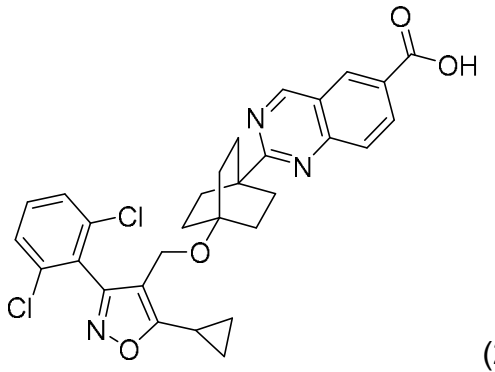
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20C, mediante la reacción de Intermediario 20B y ácido 6-(metoxicarbonil)picolínico: (0,24 g, 0,55 mmol, 73 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.03-8.97 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 6H), 2.22-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 23

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 22A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (12 mg, 0,020 mmol, 17 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.31 (m, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2800. MS (ESI) 581 (M+H).

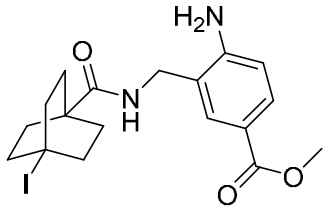
EJEMPLO 24

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico



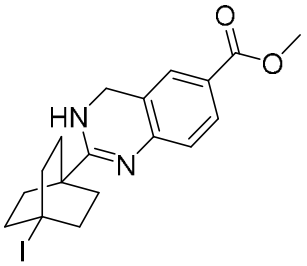
(24)

ETAPA A. Intermediario 24A. Preparación de metil 4-amino-3-((4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoato



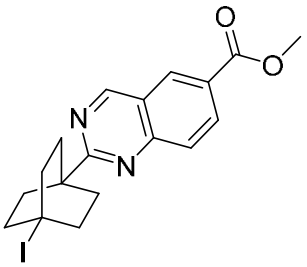
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregaron Intermediario 4B (0,19 g, 0,69 mmol), MeCN (7 ml) y HBTU (0,31 g, 0,83 mmol). Después de agitar durante 30 min, se agregó una solución de metil 4-amino-3-(aminometil)benzoato diclorhidrato (0,26 g, 0,69 mmol) (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem*. 2000, *22*, 3755-3761) y DIEA (0.48 ml, 2.8 mmol) disuelta en MeCN (3 ml) y la reacción se agitó en N_2. Después de 2 h, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,29 g, 0,66 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 6H). MS (ESI) 443 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 24B. Preparación de metil 2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregaron Intermediario 24A (0,29 g, 0,66 mmol) y AcOH glacial (7 ml). La mezcla se agitó a reflujo. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se concentró, el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se diluyó con K_2HPO_4 1 M (acuoso) (50 ml). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2x25 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,24 g, 0,57 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 6H), 1.99 (br s, 6H). MS (ESI) 425 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 24C. Preparación de metil 2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il) quinazolin-6-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se agregaron Intermediario 24B (0,24 g, 0,57 mmol), THF (6 ml) y DDQ (0,13 g, 0,57 mmol). La reacción se agitó en N_2 durante 25 minutos, después de lo cual la reacción se dividió en K_2HPO_4 1 M (acuoso) (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,17 g,

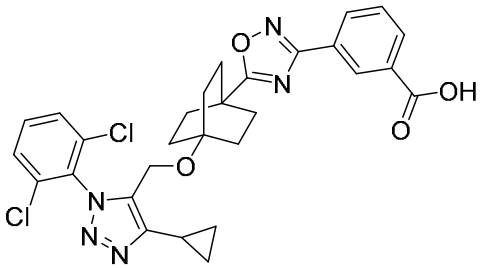
0,40 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.44-9.42 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 6H). MS (ESI) 423 (M+H).

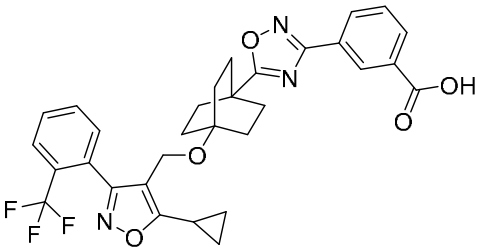
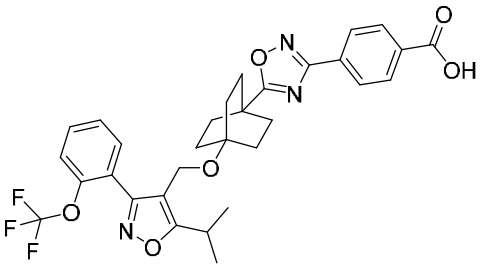
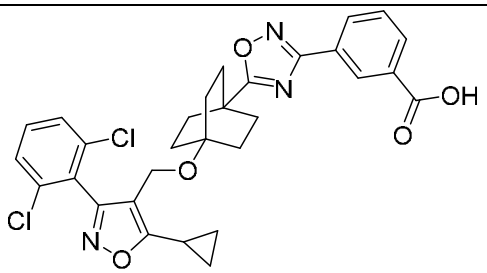
ETAPA D. EJEMPLO 24

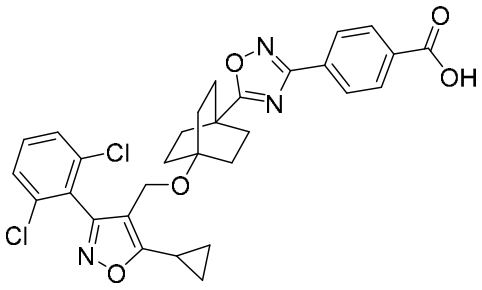
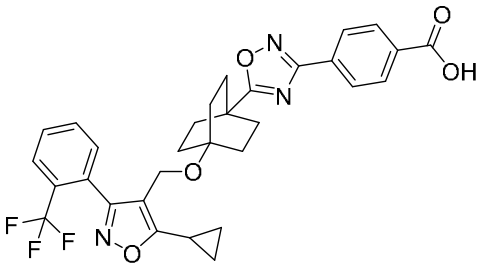
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 24C y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (41 mg, 0,072 mmol, 60 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.44-8.34 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 565 (M+H).

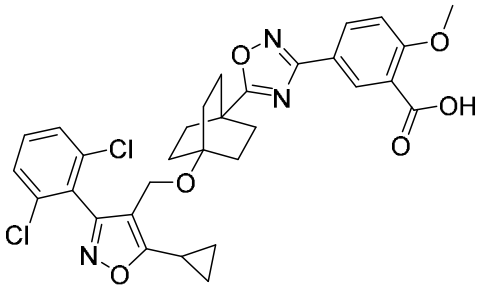
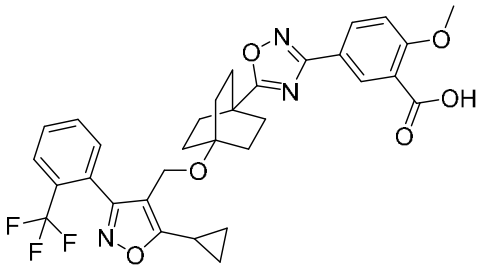
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en otra parte de la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

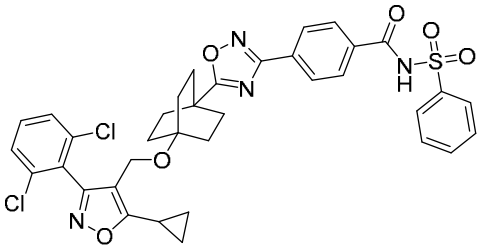
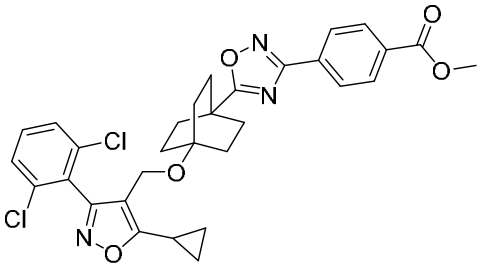
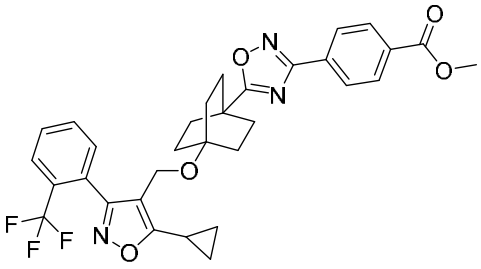
Tabla 1

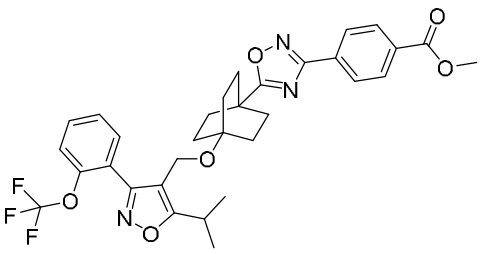
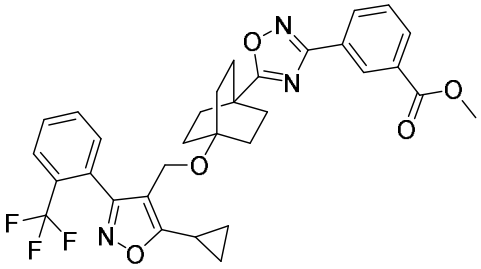
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
5	 Ácido 3-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.02 (s, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 71. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4

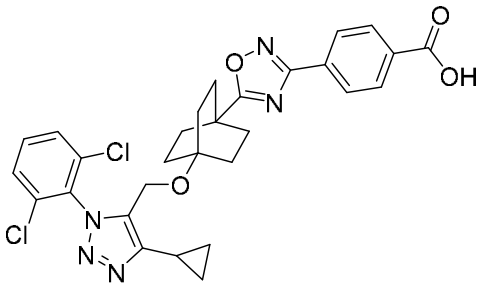
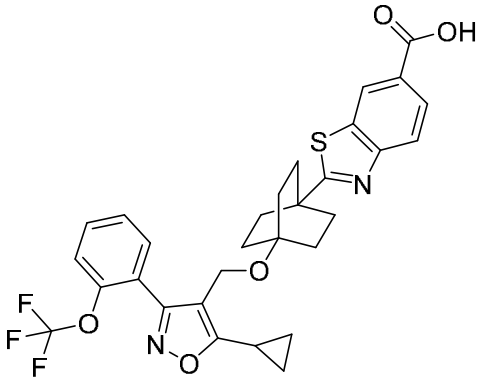
25	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.01 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 1
26	 Ácido 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-7.99 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.32 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 980. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 1
27	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46-7.94 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00 (br d,	Ej. 1

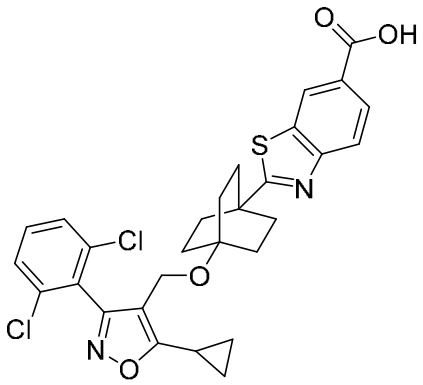
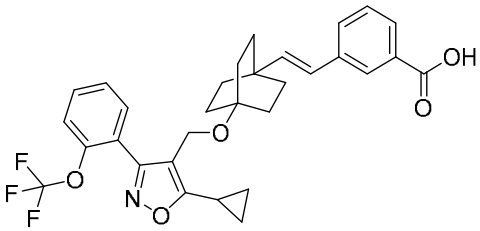
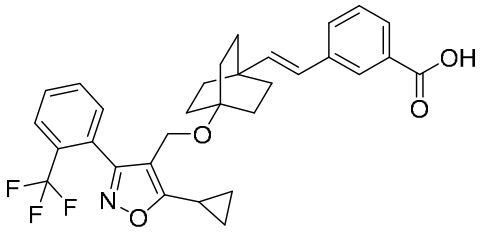
	diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	*J*=7.0 Hz, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.06 (br s, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 581 (M+H).	
28	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.59-7.48 (m, 3H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 1
29	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.04 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.59 (br s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 330. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 1

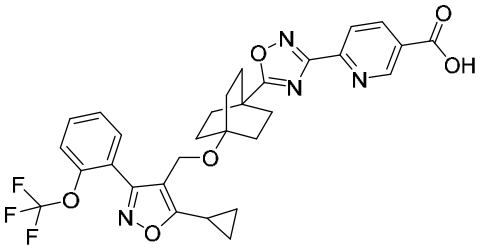
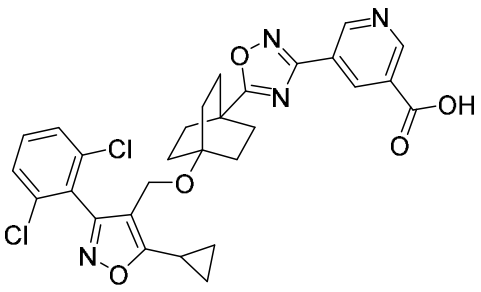
30	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.50 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 37. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 4
31	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 370. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 4

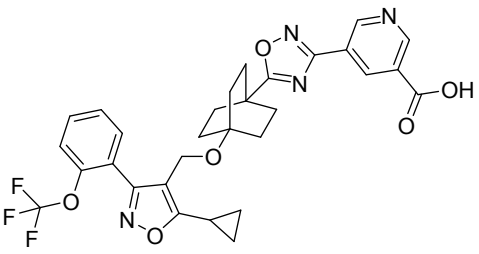
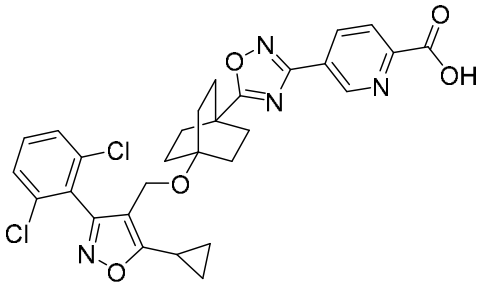
32	 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(fenilsulfonil)benzamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 720 (M+H).	Ej. 3
33	 metil 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 1
34		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.50	Ej. 1

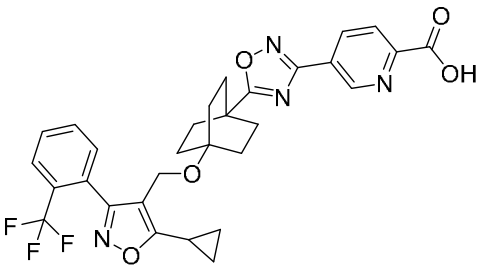
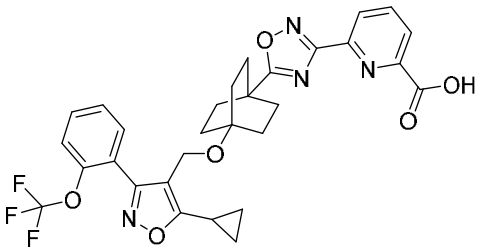
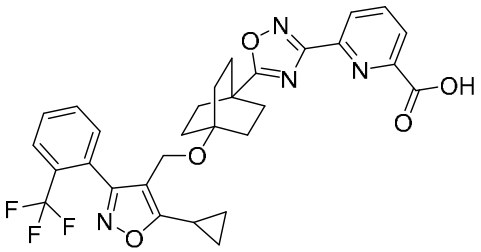
	metil 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	(m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5100. MS (ESI) 594 (M+H).	
35	 metil 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.31 (d, *J*=7.0 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 1
36	 metil 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.18-1.11 (m,	Ej. 1

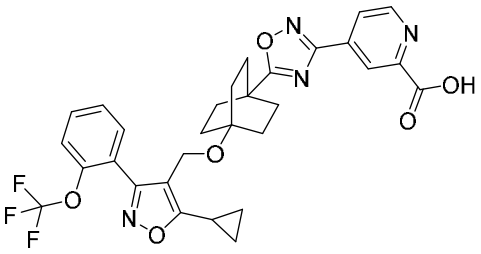
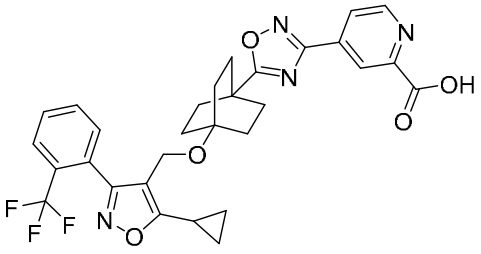
		2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 594 (M+H).	
37	 Ácido 4-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76-7.92 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.01 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
38	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.68 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 585 (M+H).	Ej. 6

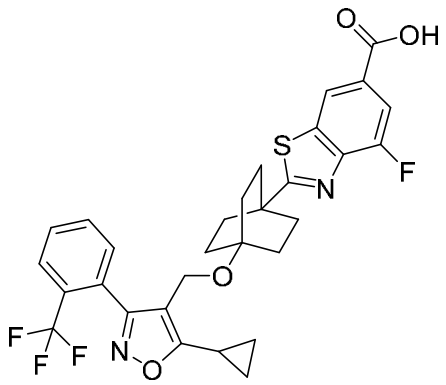
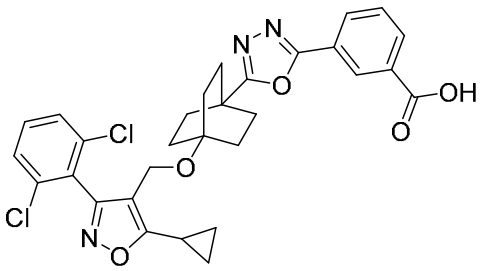
39	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.59 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 6
40	 Ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-7.83 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 7
41		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.23 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-	Ej. 7

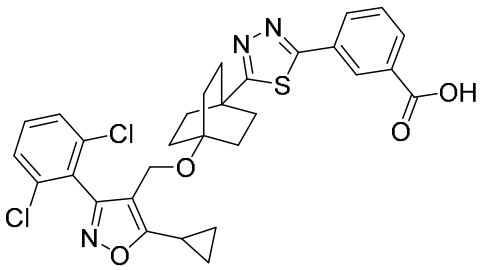
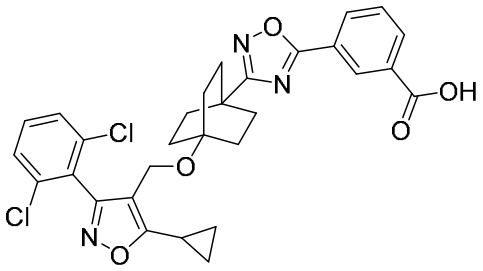
	Ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	7.53 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.39-6.16 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 470. MS (ESI) 538 (M+H).	
42	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.13 (m, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.27 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
43	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.55-1.47	Ej. 4

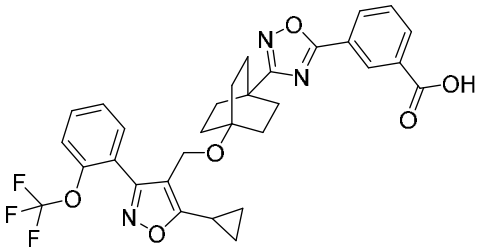
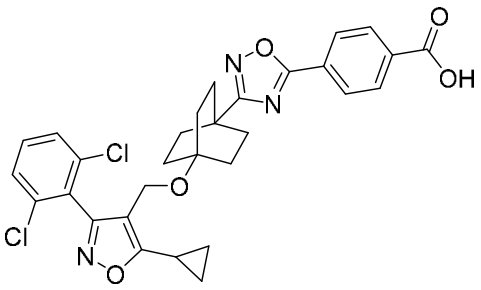
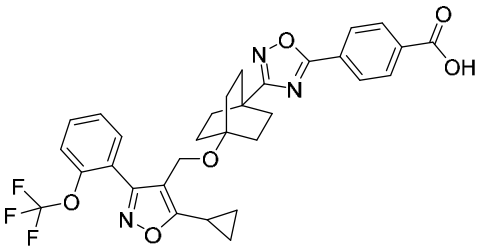
	il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	(m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 582 (M+H).	
44	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 870. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
45	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.51 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 4

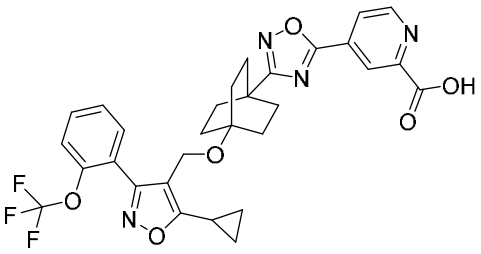
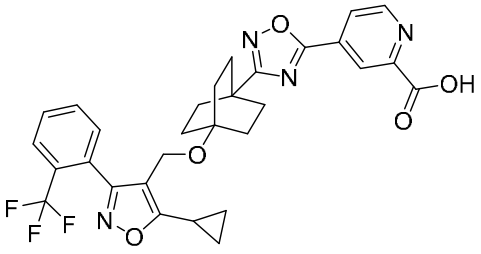
46	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.02 (br s, 6H), 1.56 (br s, 6H), 1.21-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
47	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.04 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 550. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
48	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.07 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s,	Ej. 4

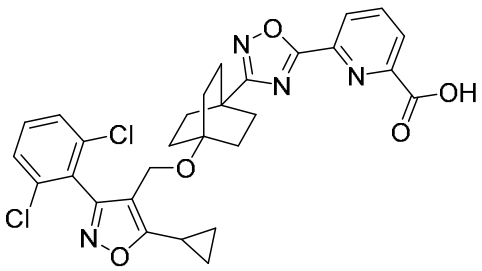
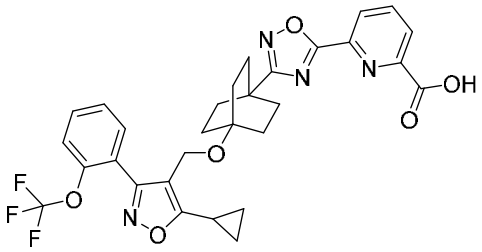
	(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	
49	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
50	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.75 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.64-1.49 (m,	Ej. 4

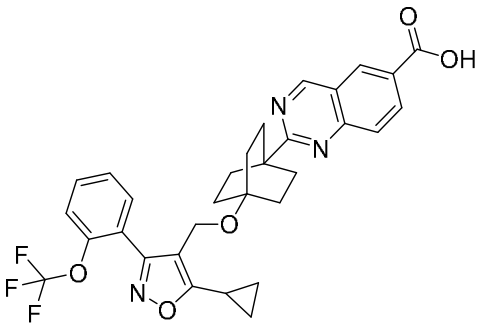
		6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	
51	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.57 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 500. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 15
52	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47-8.40 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 18

53	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 19
54	 Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20

55	 Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (br dd, *J*=20.0, 7.8 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 20
56	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (q, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 75. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 20
57	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.25 (m,	Ej. 20

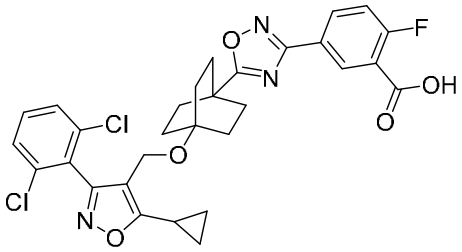
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 650. MS (ESI) 596 (M+H).	
58	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70-8.45 (m, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20
59	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.58 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H),	Ej. 20

		1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3800. MS (ESI) 581 (M+H).	
60	 Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.17 (m, 3H), 7.69-7.50 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 20
61	 Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (br s, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.64 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 840. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20

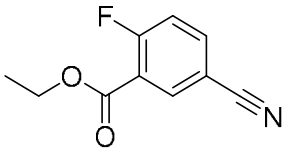
62	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 24

EJEMPLO 64

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico



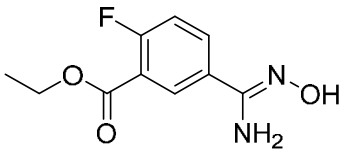
ETAPA A. Intermediario 64A. Preparación de etil 5-ciano-2-fluorobenzoato



A una solución de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (0,50 g, 3,0 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,51 ml, 7,0 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 25 %

de B velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,50 g, 2,6 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.29 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 64B. Preparación de etil (*Z*)-2-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 64A como material de inicio: (0,51 g, 2,3 mmol, 88 % de rendimiento, sólido amarillo claro). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 64

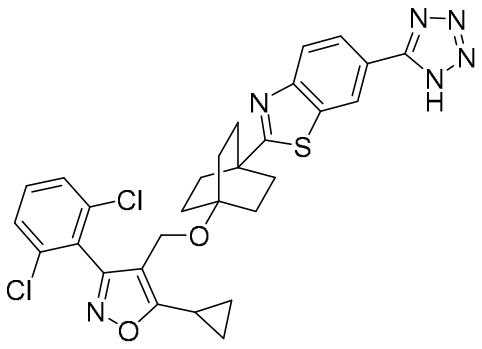
Etapa 1: A una solución de Intermediario 16B (33 mg, 0,076 mmol), Intermediario 64B (17 mg, 0,076 mmol) y BOP (37 mg, 0,083 mmol) en DMF (0.10 ml) se agregó TEA (32 µL, 0,23 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en N_2. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con 10 % de cloruro de litio (acuoso), agua y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación o caracterización adicionales.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en NaOH 1 M (acuoso) (1,5 ml) y THF (1,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 h, la reacción se acidificó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase

móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 28-68 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,023 mmol, 30 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.20 (m, 1H), 8.03 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.59-1.40 (m, 6H), 1.13 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 598 (M+H).

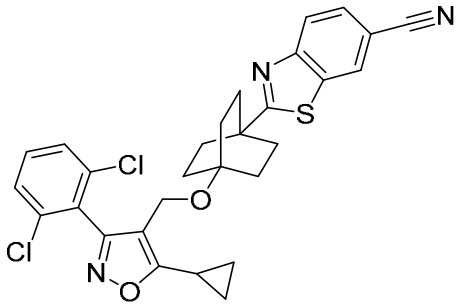
EJEMPLO 66

4-(((4-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



(66)

ETAPA A. Intermediario 66A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 16 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 16B y 4-amino-3-mercaptobenzonitrilo (Ver, en general, Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun*. 1980, 10, 167-173): (17 mg, 0,031 mmol, 30 % de rendimiento,

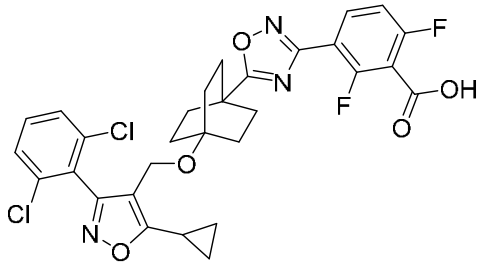
sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.21-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32-1.95 (m, 7H), 1.69-1.61 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 66

Una solución de Intermediario 66A (17 mg, 0,031 mmol), azida de sodio (12 mg, 0,18 mmol) y cloruro de amonio (9,8 mg, 0,18 mmol) en NMP (0,21 ml) se agitó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó en anhidro Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm; fase móvil B: 90:10 MeOH:H_2O con 0,1 % de TFA; fase móvil A = 10:90 MeOH:H2O con 0,1 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 593 (M+H).

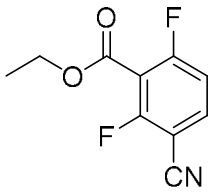
EJEMPLO 68

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico



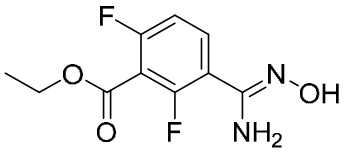
(68)

ETAPA A. Intermediario 68A. Preparación de etil 3-ciano-2,6-difluorobenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 64A, usando ácido 3-ciano-2,6-difluorobenzoico como material de inicio: (0,46 g, 2,2 mmol, 79 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.89-7.64 (m, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 212 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 68B. Preparación de etil (*Z*)-2,6-difluoro-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 68A como material de inicio: (0,2 g, 0,81 mmol, 38 % de rendimiento, sólido amarillo claro). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.68 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 245 (M+H).

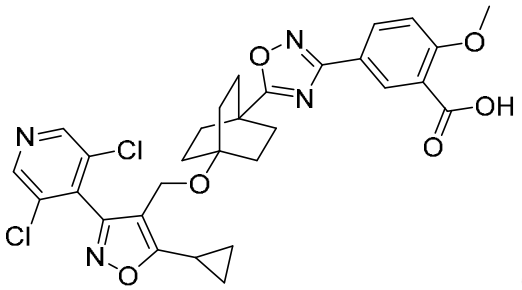
ETAPA C. EJEMPLO 68

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 68B e Intermediario 16B: (24 mg, 0,037 mmol, 40 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.42-14.05 (br.s, 1H), 8.11 (td, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.30 (tt, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 616 (M+H).

EJEMPLO 69

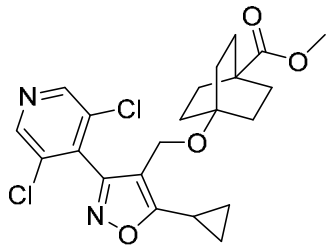
Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-

il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico



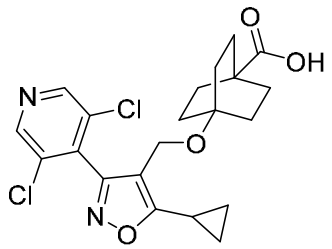
(69)

ETAPA A. Intermediario 69A. Preparación de metil 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



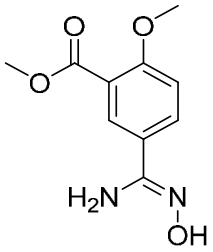
A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron Intermediario 4A (0,47 g, 1,6 mmol), (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol (0,45 g, 1,6 mmol), trifluorometansulfonato de plata (0,49 g, 1,9 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,70 ml, 3,2 mmol) y DCE (2 ml). El recipiente se purgó con N_2, se tapó y se agitó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 19 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,24 g, 0,52 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 69B. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



Una solución de Intermediario 69A (240 mg, 0,52 mmol), NaOH 1 M (acuoso) (5,2 ml, 5,2 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, el solvente se concentró y el residuo se trató con agua (7,5 ml) y se acidificó con HCl 1 M (acuoso). El precipitado se filtró, se lavó adecuadamente con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (180 mg, 0,41 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). MS (ESI) 437 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 69C. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 5-ciano-2-metoxibenzoato como material de inicio: (0,18 g, 0,78 mmol, 30% de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58-9.52 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

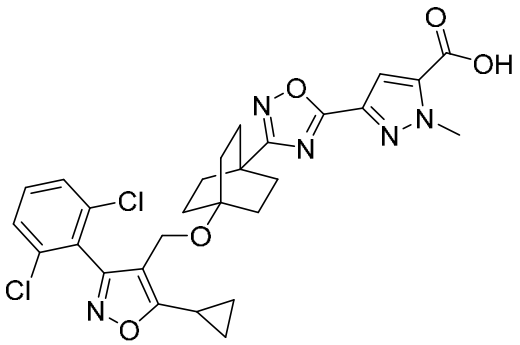
ETAPA D. EJEMPLO 69

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 69C: (40 mg, 0,061 mmol, 67 % de rendimiento): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.7, 2.0

Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.26-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 56. MS (ESI) 611 (M+H).

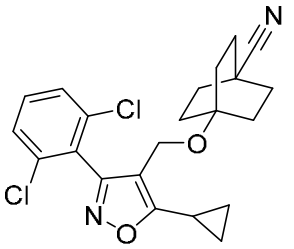
EJEMPLO 70

Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



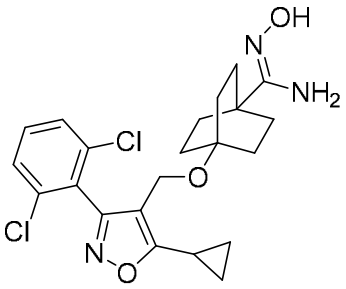
(70)

ETAPA A. Intermediario 70A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, usando Intermediario 16B como material de inicio: (57 mg, 0,14 mmol, 83 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 470. MS (ESI) 417 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 70B. Preparación de (*Z*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*'-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



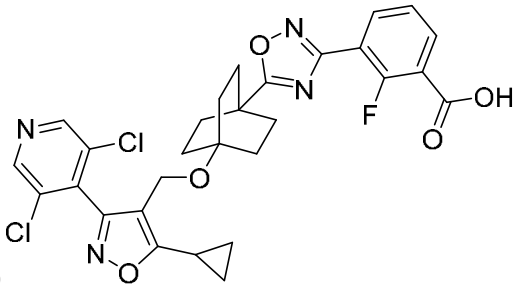
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 70A como material de inicio: (32 mg, 0,071 mmol, 92 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 70

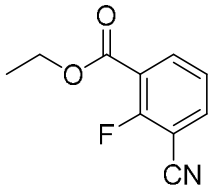
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64, mediante la reacción de Intermediario 70B y ácido 5-(metoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico: (5,1 mg, 0,088 mmol, 25 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 430. MS (ESI) 584 (M+H).

EJEMPLO 71

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (71)

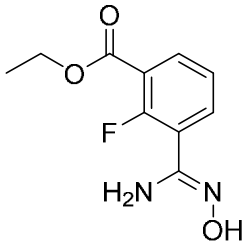


ETAPA A. Intermediario 71A. Preparación de etil 3-ciano-2-fluorobenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 64A, usando ácido 3-ciano-2-fluorobenzoico como material de inicio: (0,55 g, 2,8 mmol, 93 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.08 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 71B. Preparación de etil (*Z*)-2-fluoro-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 71A como material de inicio: (0,35 g, 1,6 mmol, 55 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

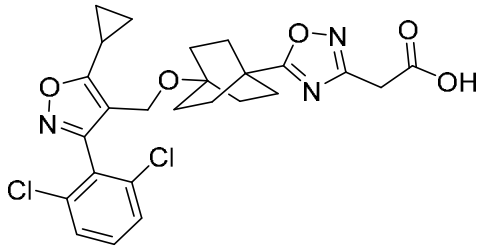
ETAPA C. EJEMPLO 71

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 71B: (16 mg, 0,027 mmol, 59 % de rendimiento): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.15 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 69. MS (ESI) 599 (M+H).

EJEMPLO 72

Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-

il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)acético



(72)

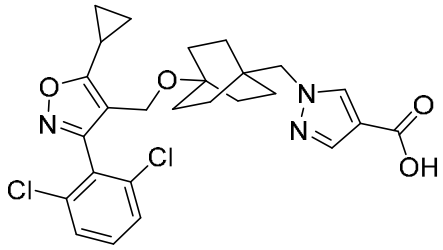
Etapa 1: A una solución de Intermediario 16B (20 mg, 0,046 mmol), *ter*-butil (*E*)-3-amino-3-(hidroxiimino)propanoato (8,0 mg, 0,046 mmol) y BOP (22 mg, 0,050 mmol) en DMF (0,1 ml) se agregaron y *[omisión en el texto fuente]* Et_3N (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 % cloruro de litio (acuoso), salmuera, se secaron en anhidro Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para obtener un producto crudo (26 mg, 0,045 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido de color tostado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 574 (M+H).

Etapa 2: Al producto (26 mg, 0,045 mmol) de la Etapa 1 anterior se agregó HCl (0,23 ml, 0,91 mmol) (4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,90 mg, 1,7 µmol, 4 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.98-1.84 (m, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3100. MS (ESI) 518 (M+H).

EJEMPLO 76

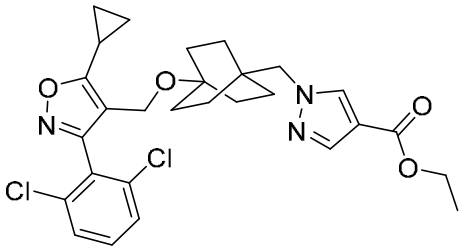
Ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-

il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



(76)

ETAPA A. Intermediario 76A. Preparación de etil 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato



A una solución de Intermediario 104A (20 mg, 0,047 mmol) y etil 1*H*-pirazol-4-carboxilato (8,6 mg, 0,062 mmol) en tolueno (0,2 ml) se agregó cianometilentributilfosforano (18 mg, 0,076 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó. Después de 6 h, la reacción se enfrió, y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 4 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg, 0,046 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. MS (ESI) 544 (M+H).

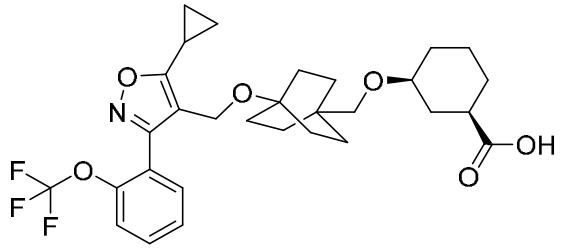
ETAPA B. EJEMPLO 76

A una solución de Intermediario 76A (25 mg, 0,046 mmol) en MeOH (0,5 ml) se agregó NaOH 1 M (acuoso) (0,23 ml, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, corrida de 15 min, 0 % a 100 % de solvente B = 90 % de MeOH-10 % de H_2O-0,1 % de TFA, solvente A = 10 % de MeOH-90

% de H_2O-0,1 % de TFA). La fracción deseada se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (6,3 mg, 0,012 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 6H), 1.12 (dt, *J*=8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 290. MS (ESI) 516 (M+H).

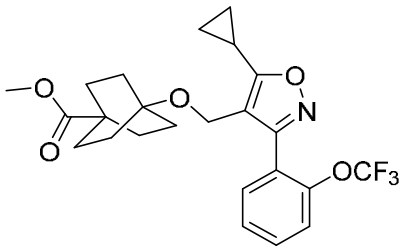
EJEMPLO 80

Ácido cis-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexancarboxílico



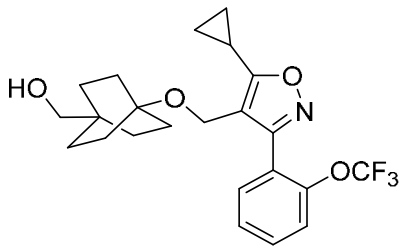
(80)

ETAPA A. Intermediario 80A. Preparación de metil 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



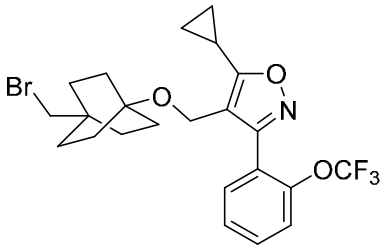
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 16A, sustituyendo (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol cuando correspondiese: (0,21 g, 0,45 mmol, 44 % de rendimiento, aceite incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H).

ETAPA B. Intermediario 80B. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 104A, usando Intermediario 80A como material de inicio: (0,15 g, 0,35 mmol, 80 % de rendimiento, aceite incoloro). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.59 (m, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H).

ETAPA C. Intermediario 80C. Preparación de 4-((4-bromometil)biciclo[2.2.2]octan-1-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



A una solución de Intermediario 80B (450 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agregó Ph_3P (410 mg, 1,5 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó CBr_4 (510 mg, 1,5 mmol) en porciones. Después de agitar durante 2 días, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 30 % B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (310 mg, 0,62 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d)) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42- 7.33 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.59 (s, 12H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 500.0 (M+H).

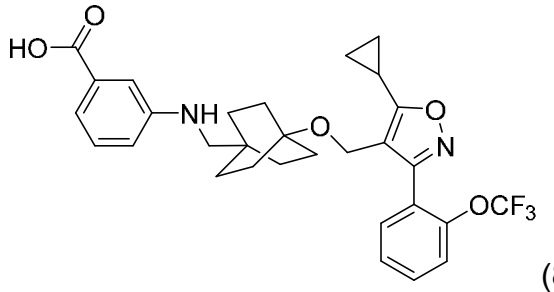
ETAPA D. EJEMPLO 80

A una solución de metil (1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexan-1-carboxilato (63 mg, 0,40 mmol) en NMP anhidro (0,5 ml) a temperatura ambiente se agregó KO*t*Bu (27

mg, 0.24 mmol). Después de 5 minutos, se agregó Intermediario 80C (40 mg, 0,080 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se acidificó mediante la adición por goteo de HCl 1 M (acuoso) a pH ~3. La mezcla de reacción resultante se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (8,2 mg, 17 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.31 (tt, *J*=12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 12H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 3H), 1.07-1.00 (m, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 5100. MS (ESI) 564 (M+H).

EJEMPLO 85

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilamino)benzoico



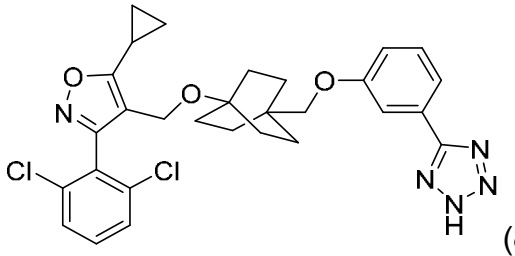
(85)

A una solución de Intermediario 80C (35 mg, 0,070 mmol) y etil 3-

aminobenzoato (14 mg, 0,084 mmol) en DMF (1 ml) se agregó KO*t*Bu (7,9 mg, 0,070 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y a 100 °C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (8,1 mg, 21 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 610. MS (ESI) 557 (M+H).

EJEMPLO 89

4-((4-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



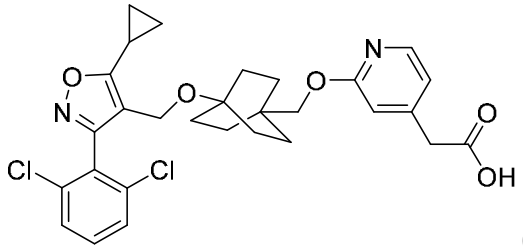
(89)

Una mezcla de Ejemplo 88 (19 mg, 0,036 mmol), dibutilestananona (18 mg,

0,073 mmol) y azidotrimetilsilano (42 mg, 0,36 mmol) en tolueno (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,1 mg, 0,0070 mmol, 19 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.29 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 566 (M+H).

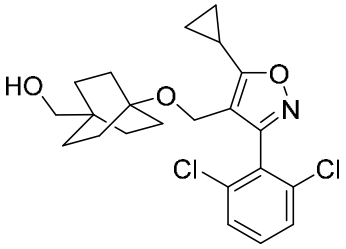
EJEMPLO 104

Ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-4-il)acético



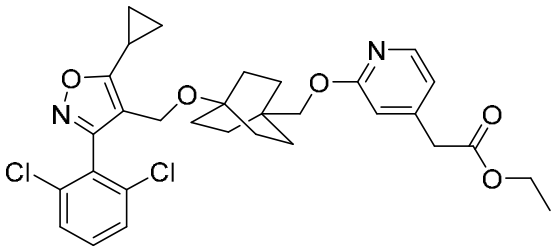
(104)

ETAPA A. Intermediario 104A. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



A una solución agitada de Intermediario 16A (0,35 g, 0,78 mmol) en THF (5 ml) a –78 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (0,39 ml, 0,78 mmol) (solución 2 M en THF) por goteo. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 30 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregaron EtOAc y HCl 1 M (acuoso), y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,32 g, 0,76 mmol, 97 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 12H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.17-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 422.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 104B. Preparación de etil 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-4-il) acetato



A una solución agitada de Intermediario 104A (15 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se agregó KO*t*Bu (8,0 mg, 0,071 mmol). Después de 5 min, se agregó etil 2-(2-fluoropiridin-4-il)acetato (9,8 mg, 0,053 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se

purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 0,017 mmol, 48 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.11 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.56 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 585.2 (M+H).

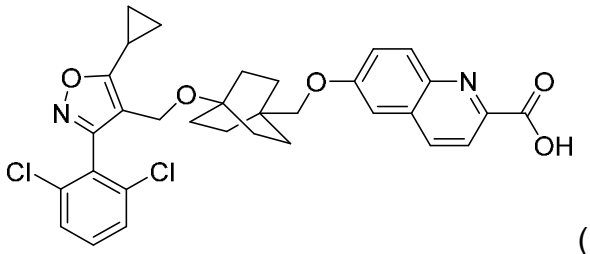
ETAPA C. EJEMPLO 104

A una solución agitada de Intermediario 104B (10 mg, 0,017 mmol) en THF (1 ml) se agregó hidróxido de litio monohidrato (1,4 mg, 0,034 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,3 mg, 0,0041 mmol, 24 %). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.28 (td, *J*=8.4, 4.6 Hz, 1H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.14 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7

Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 210 nM. MS (ESI) 557.3 (M+H).

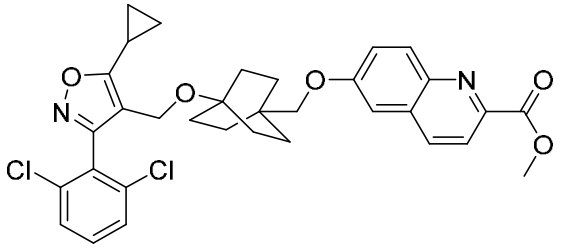
EJEMPLO 105

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



(105)

ETAPA A. Intermediario 105A. Preparación de metil 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxilato



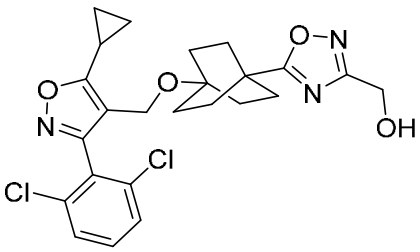
A una solución agitada de Intermediario 104A (17 mg, 0,039 mmol) y metil 6-hidroxiquinolin-2-carboxilato (12 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregaron 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (20 mg, 0,078 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (16 mg, 0,078 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,033 mmol, 84 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.23-8.12 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, *J*=8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.11 (td, *J*=8.0, 2.8 Hz, 2H). MS (ESI) 607.0 (M+H).

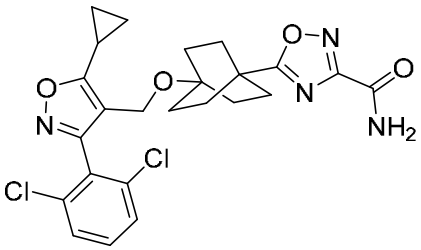
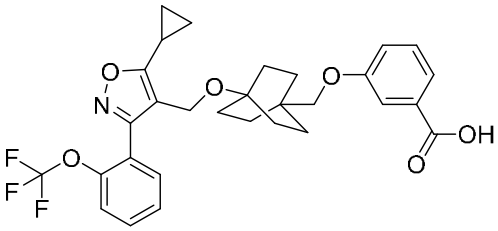
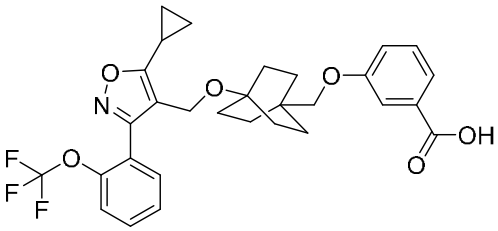
ETAPA B. EJEMPLO 105

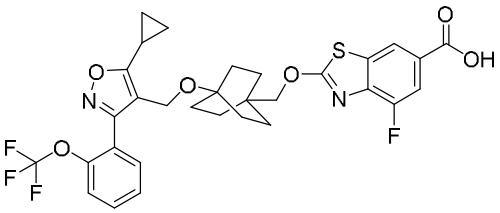
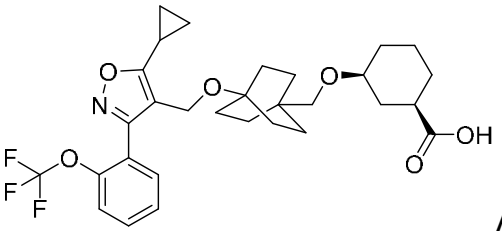
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104 (Etapa C), usando el Intermediario 105A como material de inicio: (7,4 mg, 0,012 mmol, 38 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.02 (br t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.48-1.34 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 76 nM. MS (ESI) 593.2 (M+H).

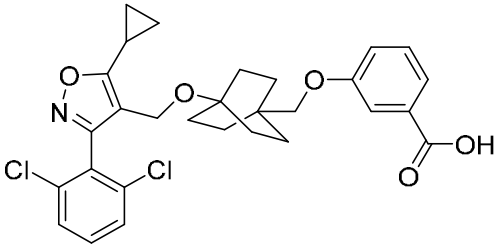
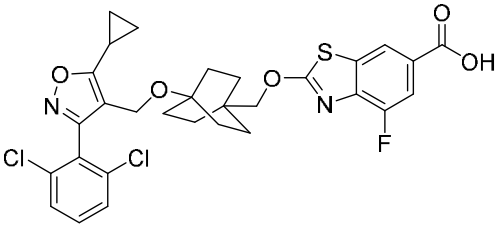
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en otra parte de la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

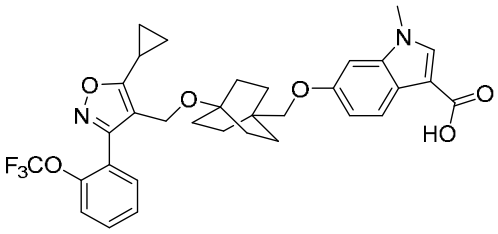
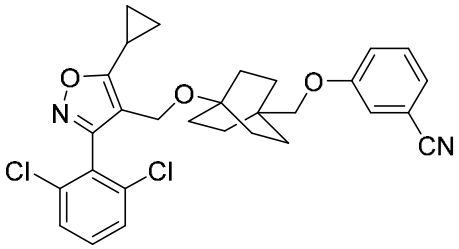
Tabla 2

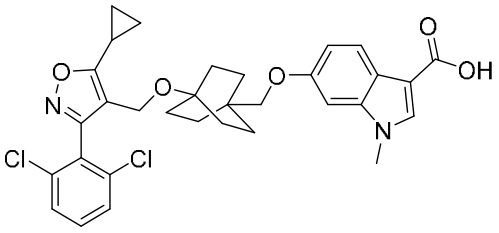
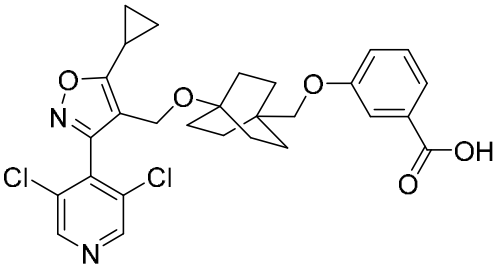
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
73	 (5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 600. MS (ESI) 490 (M+H).	Ej. 72

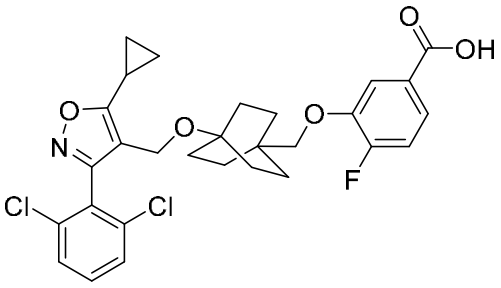
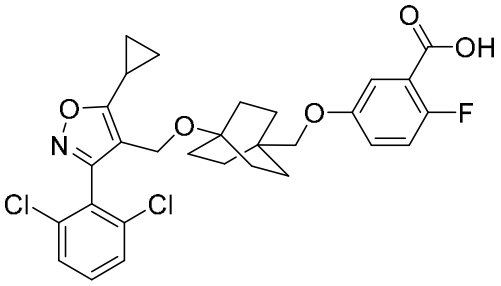
74	 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 520. MS (ESI) 503 (M+H).	Ej. 72
77	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 558 (M+H).	Ej. 105
78		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (br t,	Ej. 105

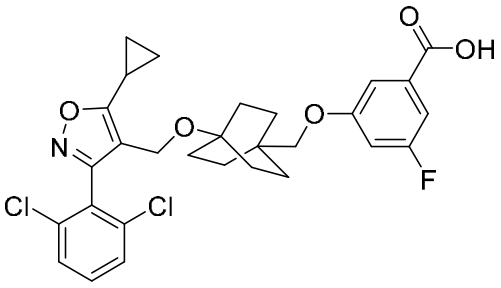
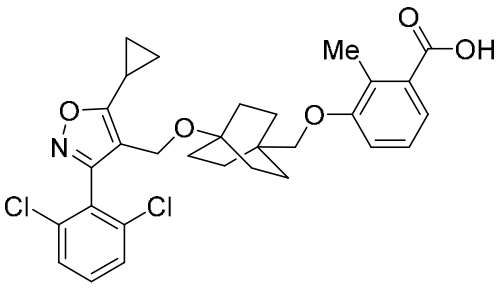
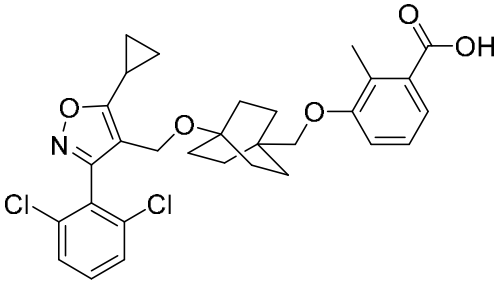
	Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	*J*=6.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 559 (M+H).	
79	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.52 (br t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 12H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 633 (M+H).	Ej. 104
81	 Ácido *trans*-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexancarboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.05-1.96 (m,1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 7H). FXR EC_{50} (nM) = 4700.	Ej. 80

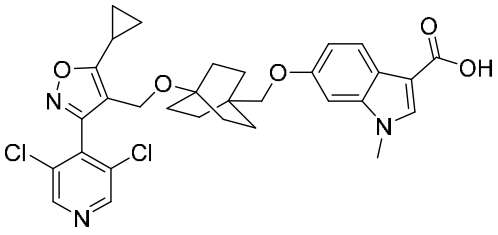
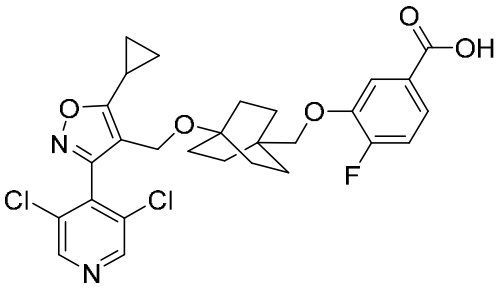
		MS (ESI) 564 (M+H).	
82	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 542 (M+H).	Ej. 105
83	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 7.69 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 617 (M+H).	Ej. 104

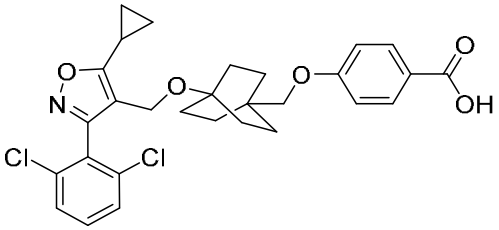
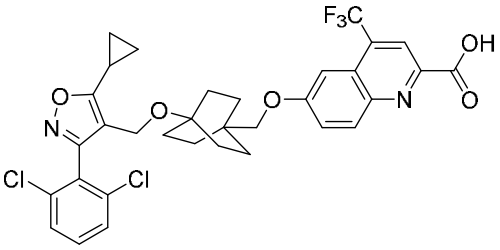
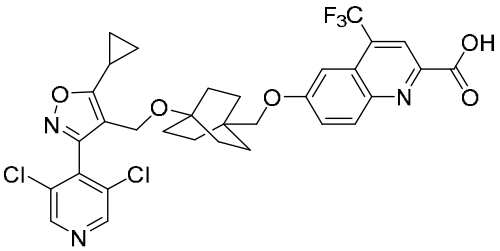
84	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-metil-1*H*-indol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 105
88	 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzonitrilo	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 523 (M+H).	Ej. 105

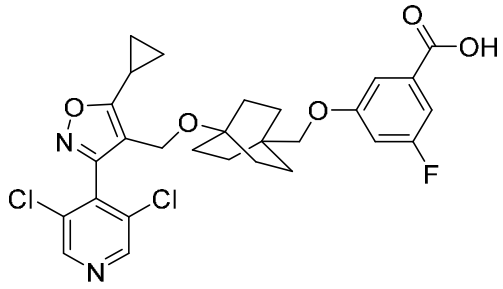
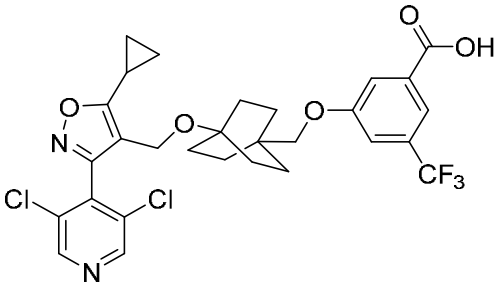
90	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1*H*- indol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 104
91	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 105

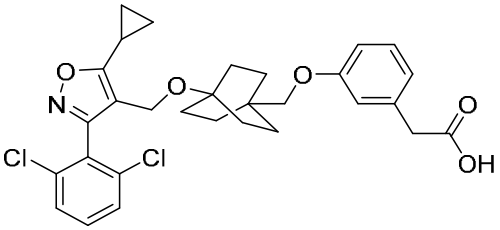
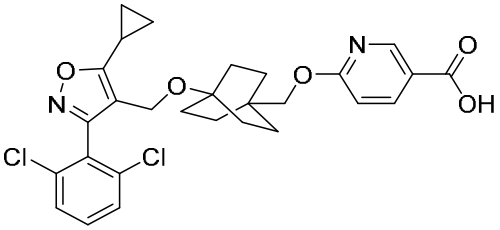
92	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
93	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 32. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105

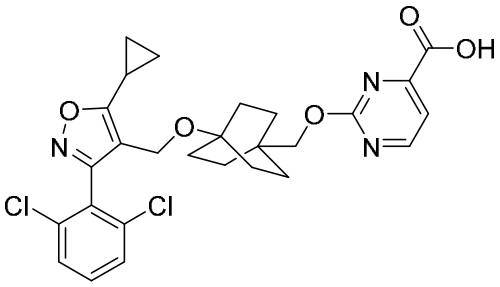
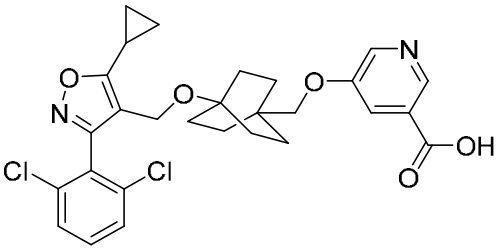
94	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.36-7.07 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
95	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metilbenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.42-2.21 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 400. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
96	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-	Ej. 105

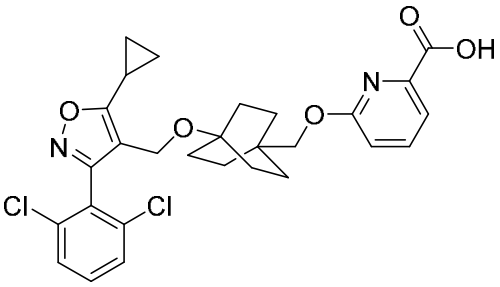
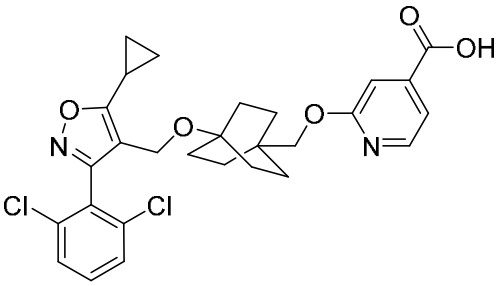
	diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 560 (M+H).	
97	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1*H*- indol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 105
98	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=10.7, 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 105

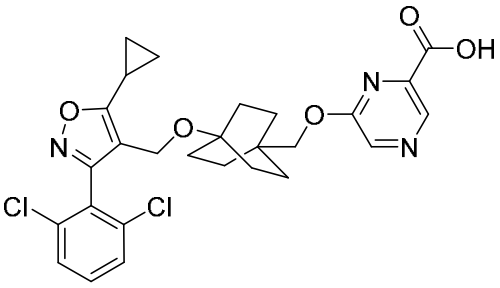
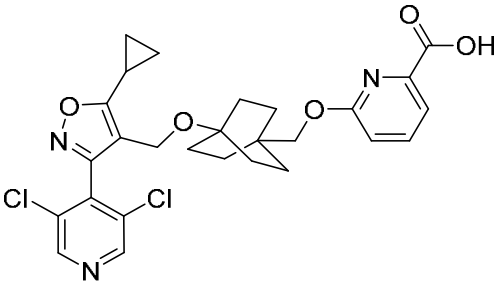
99	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 542 (M+H).	Ej. 105
100	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(trifluorometil) quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 105
101	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82-13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=9.2, 2.3 Hz, 1H),	Ej. 105

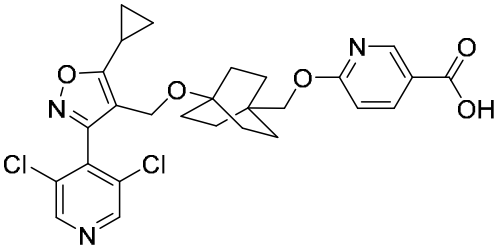
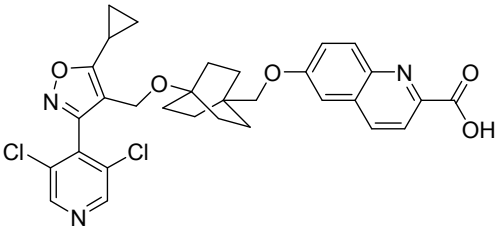
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	7.25 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 8. MS (ESI) 662 (M+H).	
102	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.97 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
103	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 105

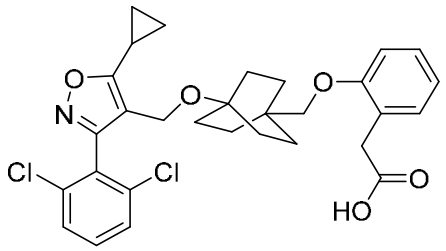
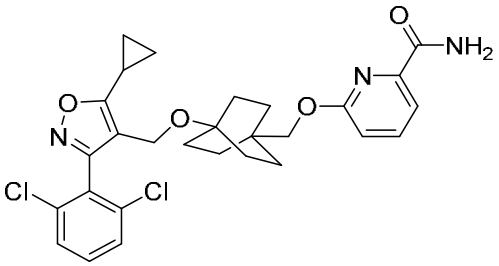
		4. MS (ESI) 611 (M+H).	
106	 Ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
107	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.11 (m, 1H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.24-6.91 (m, 3H), 6.84-6.55 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 2H), 4.29-3.95 (m, 2H), 2.36-2.03 (m, 1H), 1.95-1.16 (m, 12H), 1.05-0.63 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 77. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104

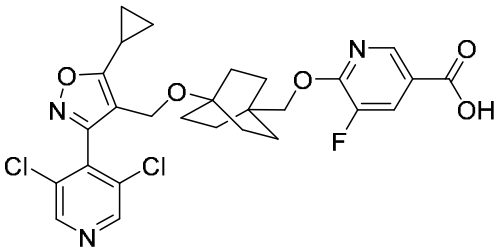
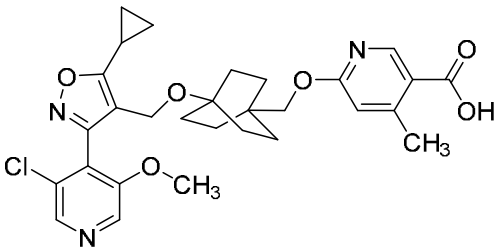
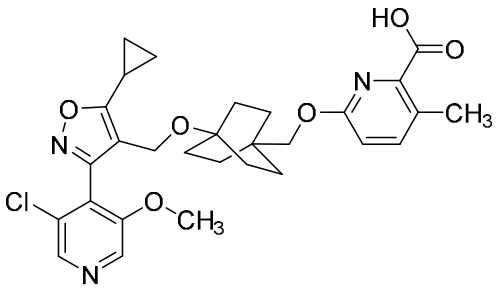
108	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirimidin-4-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.36 (br d, *J*=14.3 Hz, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 540. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104
109	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.53 (br d, *J*=15.3 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 105

110	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104
111	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isonicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104

112	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirazin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 690. MS (ESI) 544 (M+H)	Ej. 104
113	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.80 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 92. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104

114	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.46-2.19 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104
115	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.35 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.04 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 7.45 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 105

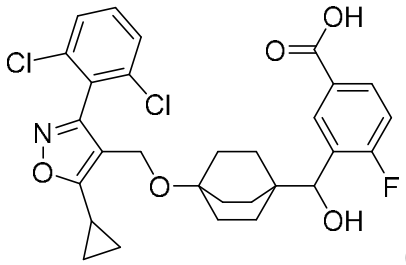
116	 Ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 900. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
117	 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolinamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 310. MS (ESI) 542 (M+H)	Ej. 104

118	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluoronicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 104
119	 Ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilnicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.32 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.32 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 104
120	 Ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 2H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.06-6.71 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.89 (br s, 3H), 3.83 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.48	Ej. 104

	ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico	(br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.13 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2300. MS (ESI) 554 (M+H).	

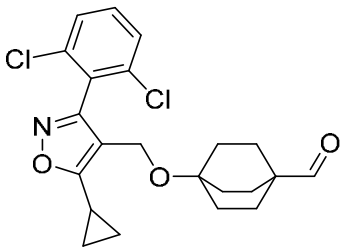
EJEMPLO 121

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzoico



(121)

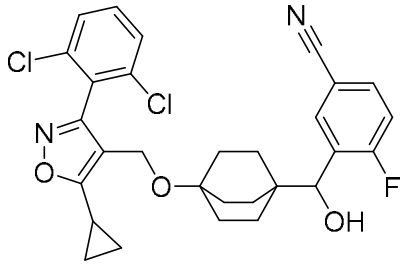
ETAPA A. Intermediario 121A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbaldehído



Una solución de cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,7 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se enfrió hasta -78 °C, y se agregó por goteo una solución de DMSO (0,28 ml, 3,9 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Una solución de Intermediario 104A (0,55 g, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl 1 M (acuoso), K_2HPO_4 1 M (acuoso), salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,54 g, 1,3 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H

RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.11 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 121B. Preparación de 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzonitrilo



A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,027 g, 0,13 mmol) en THF anhidro (0,56 ml) a -78 °C se agregó *n*-butil litio (0,084 ml, 0,13 mmol) (solución 1,6 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución de Intermediario 121A (0,028 g, 0,067 mmol) en THF (0,11 ml) se agregó por goteo por medio de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,022 g, 0,040 mmol, 59 % de rendimiento) como un vidrio transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.74 (dd, *J*=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J*=8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.09 (dd, *J*=9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.40 (br d, *J*=3.5 Hz, 8H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 541 (M+H).

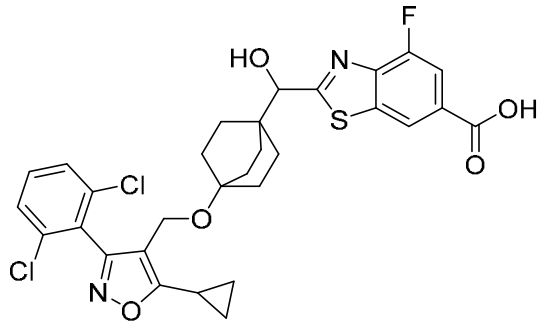
ETAPA C. EJEMPLO 121

A una solución de Intermediario 121B (0,022 g, 0,040 mmol) en EtOH (0,40

ml) se agregó NaOH 6 M (acuoso) (0,13 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en un vial de presión durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 38-78 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,018 g, 0,033 mmol, 82 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J*=5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.20 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, *J*=3.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.45 (br d, *J*=4.9 Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 9H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 560 (M+H).

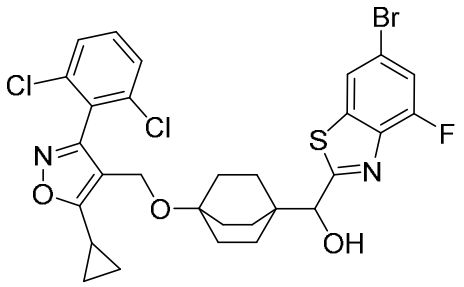
EJEMPLO 122

Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



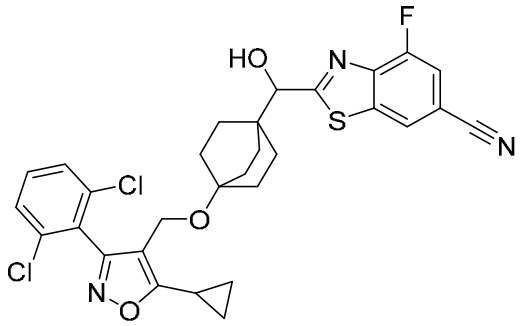
(122)

Etapa A. Intermediario 122A. Preparación de (6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 121 (Etapa B), mediante la reacción de Intermediario 121A con 2,6-dibromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol: (0,030 g, 0,046 mmol, 69 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.80 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 4.67 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.44 (br t, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 653 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 122B. Preparación de 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



Un vial para microondas que contenía (6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol (0,030 g, 0,046 mmol), Xantphos (5,3 mg, 9,2 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,5 mg, 9,3 µmol) y cianuro de zinc (11 mg, 0,092 mmol) se purgó con nitrógeno (3x), y se agregó DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se irradió a 110 °C (microondas) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash

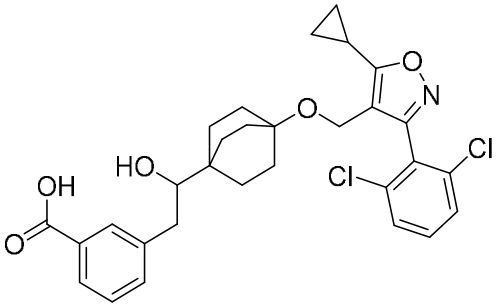
(cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,021 g, 0,034 mmol, 75 % de rendimiento) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.02 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 598 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 122

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 121 (Etapa C), usando el Intermediario 122B como material de inicio: (0,0049 g, 0,0079 mmol, 23 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J*=19.7 Hz, 2H), 7.43 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.98 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.60 (d, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.93 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 0.86-0.73 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 617 (M+H).

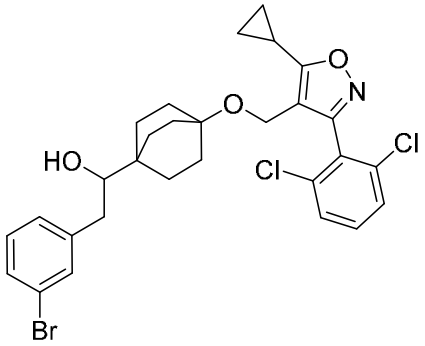
EJEMPLO 127

Ácido 3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxietil)benzoico



(127)

ETAPA A. Intermediario 127A. Preparación de 2-(3-bromofenil)-1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 121 (Etapa B), mediante la reacción de Intermediario 121A con bromuro de (3-bromobenzil)magnesio: (0,024 g, 0,040 mmol, 50 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.33 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.77 (br d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.94-0.81 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

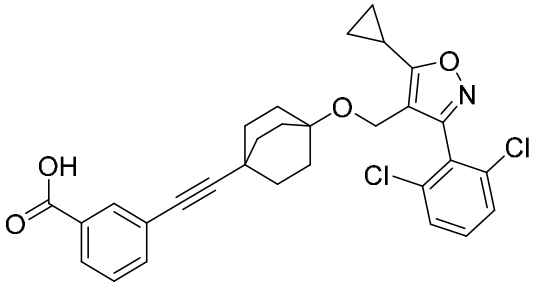
ETAPA B. EJEMPLO 127

A una solución de Intermediario 127A (0,024 g, 0,040 mmol) en THF (0,40 ml) a -78 °C se agregó *n*-butil litio (0,028 ml, 0,044 mmol) (solución 1,6 M en THF). Después de 5 min, la punta de una espátula llena de hielo seco recientemente triturado se agregó y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 19-59 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,013 g, 0,023 mmol, 57 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.10 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.72 (br d,

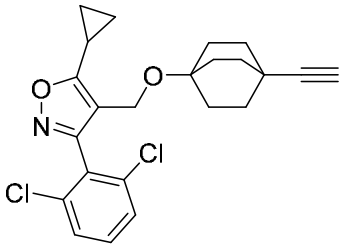
J=14.0 Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 280. MS (ESI) 556 (M+H).

EJEMPLO 130

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)benzoico

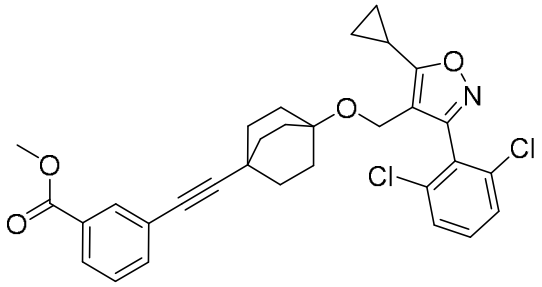


ETAPA A. Intermediario 130A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



A una solución de Intermediario 121A (0,056 g, 0,13 mmol) y K_2CO_3 (0,037 g, 0,27 mmol) se agregó MeOH anhidro (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (0,030 g, 0,16 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con K_2HPO_4 1 M (acuoso), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,054 g, 0,13 mmol, 99 % de rendimiento) como una espuma blancuzca, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 416 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 130B. Preparación de metil 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)benzoato



Un matraz con yoduro de cobre(I) (0,18 mg, 0,94 µmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,77 mg, 0,94 µmol) se purgó con nitrógeno. Se agregaron metil 3-iodobenzoato (0,015 g, 0,056 mmol) e Intermediario 130A (0,020 g, 0,047 mmol) junto con THF (0,37 ml) y TEA (0,099 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,016 g, 0,029 mmol, 62 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

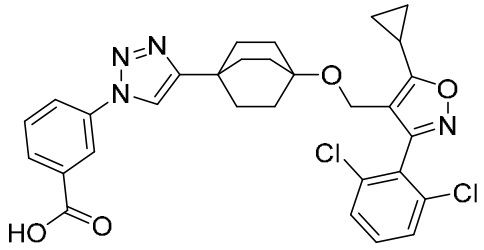
ETAPA C. EJEMPLO 130

A una solución de Intermediario 130B (0,016 g, 0,029 mmol) en THF (0,29 ml) se agregó NaOH 1 M (acuoso) (0,18 ml, 0,18 mmol) y varias gotas de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 26-66 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del

título (15 mg, 0,029 mmol, 98 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 68. MS (ESI) 536 (M+H).

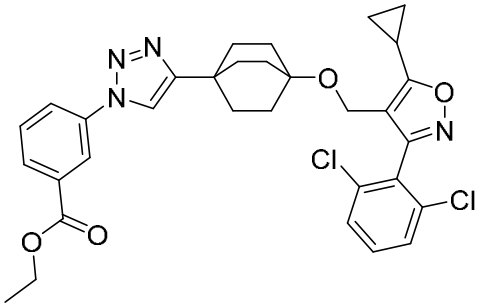
EJEMPLO 131

Ácido 3-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico



(131)

ETAPA A. Intermediario 131A. Preparación de etil 3-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato



A un vial de presión se agregó Intermediario 130A (0,020 g, 0,048 mmol), etil 3-azidobenzoato (0,018 g, 0,096 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,91 mg, 4,8 µmol). El matraz se purgó con nitrógeno (3x), luego se agregaron THF (0,48 ml) y TEA (0,013 ml, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h, y durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,023 g,

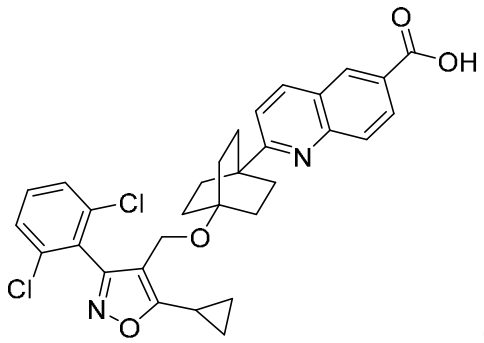
0,038 mmol, 79 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.43 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 607 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 131

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C): (20 mg, 0,034 mmol, 91 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 579 (M+H).

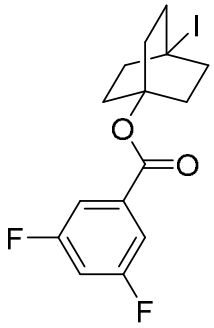
EJEMPLO 134

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxílico



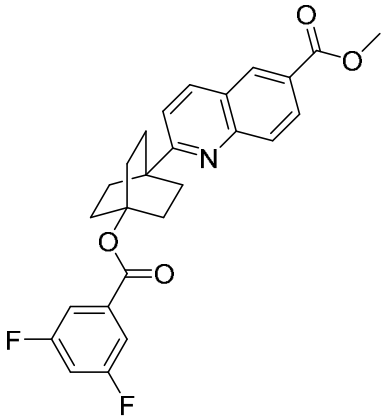
(134)

ETAPA A. Intermediario 134A. Preparación de 4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il 3,5-difluorobenzoato



A un matraz de 100 ml con forma de pera se agregó ácido 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol) (Shi, Y. et al. WO 2014/159802), clorobenceno (26 ml), tetraacetato de plomo (370 mg, 0,84 mmol), y luego yodo (360 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en N_2, y se irradió con LED azul (Kessil) durante 2,5 h. La reacción se filtró y los filtrados combinados se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg, 0,55 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.54-7.40 (m, 2H), 7.08-6.88 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.34-2.19 (m, 6H).

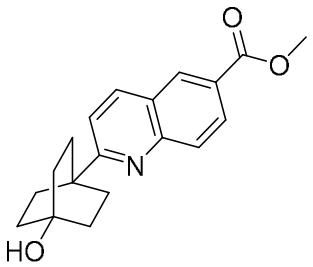
ETAPA B. Intermediario 134B. Preparación de metil 2-(4-((3,5-difluorobenzoil)oxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato



A un recipiente de reacción sellado que contenía metil quinolin-6-carboxilato (17 mg, 0,89 mmol) en etanol (1,2 ml) se agregó TFA (69 µL, 0,89 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró, se agregaron Intermediario 134A (140 mg, 0,36 mmol) y

tris(trimetilsilil)silano (240 µL, 0,79 mmol). La reacción se agitó a 90 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, después de lo cual se agregó AIBN (70 mg, 0,43 mmol). El recipiente de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió, se vertió en solución de K_2HPO_4 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (65 mg, 0,14 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.60-8.49 (m, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.06-6.89 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 2.40-2.18 (m, 12H). MS (ESI) 452 (M+H).

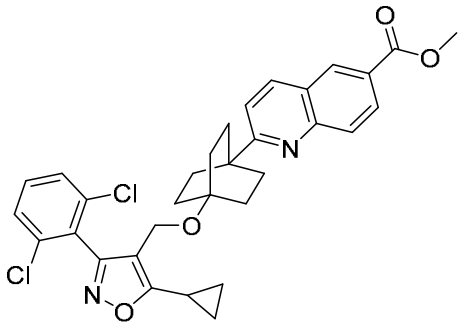
ETAPA C. Intermediario 134C. Preparación de metil 2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato



A un vial que contenía Intermediario 134B (80 mg, 0,18 mmol), THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se agregó metóxido de sodio (66 µL, 0.35 mmol) (5,4 M en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (19 mg, 0,061 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ

8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 3H), 2.30-2.09 (m, 6H), 1.87-1.79 (m, 6H). MS (ESI) 312 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 134D. Preparación de metil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato



A un matraz se agregaron Intermediario 134C (19 mg, 0,061 mmol), trifluorometansulfonato de plata (94 mg, 0,37 mmol) y 2,6-di-*ter*-butilpiridina (81 µL, 0,37 mmol) y DCM (1,2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (32 mg, 0,092 mmol), y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 6H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 577 (M+H).

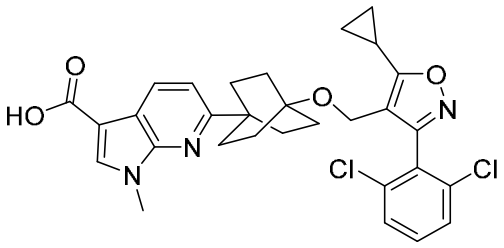
ETAPA E. EJEMPLO 134

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapa D), a partir de Intermediario 134D: (3,3 mg, 0,0060 mmol, 30 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.67-7.56

(m, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.31 (br t, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 83. MS (ESI) 563 (M+H).

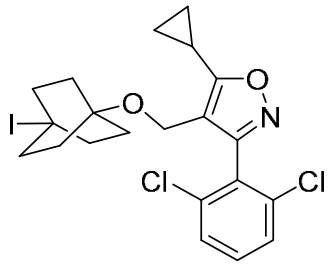
EJEMPLO 135

Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico



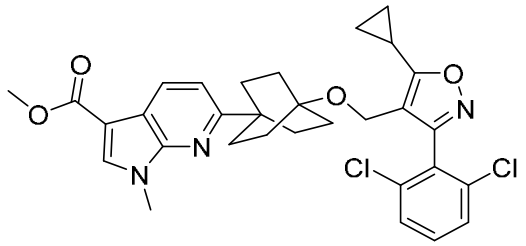
(135)

ETAPA A. Intermediario 135A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



A un vial se agregó Intermediario 16B (0,11 g, 0,25 mmol), clorobenceno (3 ml), tetraacetato de plomo (0,15 g, 0,33 mmol), y luego yodo (0,14 g, 0,56 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en nitrógeno, y se irradió con LED azul (Kessil) durante 2 h. La reacción se enfrió, se filtró, y la torta de filtro se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,20 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.54-7.13 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 6H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.11-0.98 (m, 2H). MS (ESI) 518 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 135B. Preparación de metil 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-carboxilato



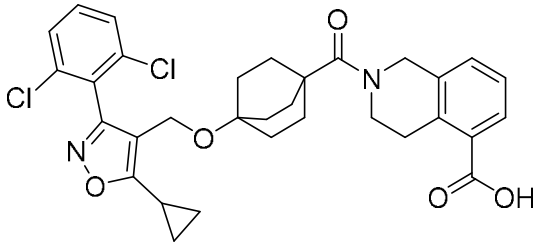
A un recipiente de reacción sellado que contenía metil 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato (37 mg, 0,19 mmol) en etanol (0,4 ml) se agregó TFA (15 µL, 0,19 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró, y se agregaron Intermediario 135A (40 mg, 0,077 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (52 µL, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C hasta que se volvió homogénea, después de lo cual se agregó AIBN (15 mg, 0,093 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 15 h. La reacción se enfrió, se vertió K_2HPO_4 1 M (acuoso), se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,0 mg, 6,9 µmol, 9 % de rendimiento). MS (ESI) 580 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 135

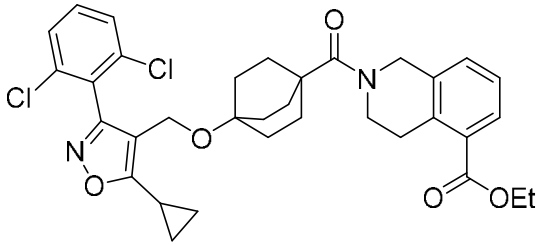
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapa D), a partir de Intermediario 135B: (1,7 mg, 0,0030 mmol, 42 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.12 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 2.01-1.79 (m, 6H), 1.59-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 9. MS (ESI) 566 (M+H).

EJEMPLO 139

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico



ETAPA A. Intermediario 139A. Preparación de etil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato



A una solución de Intermediario 16B (0,020 g, 0,050 mmol) en DMF (0,23 ml) se agregó HATU (0,020 g, 0,060 mmol). Después de agitar durante 5 min, se agregaron etil 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato (0,010 g, 0,060 mmol) y base de Hunig (0,02 ml, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (22 mg, 0,040 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI) 624 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.84 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.44 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.14 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.41 (br t, *J*=6.9 Hz, 4H), 1.34-1.21 (m, 5H), 1.12 (br d, *J*=6.1 Hz, 3H).

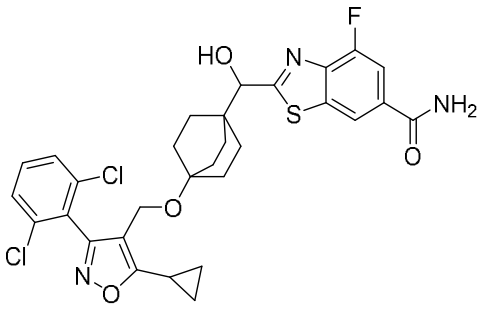
ETAPA D. EJEMPLO 139

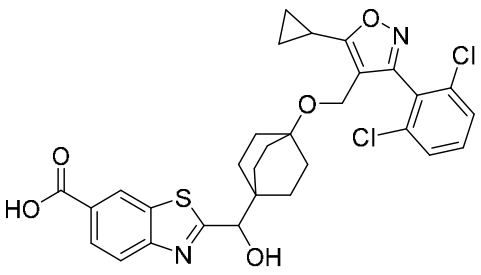
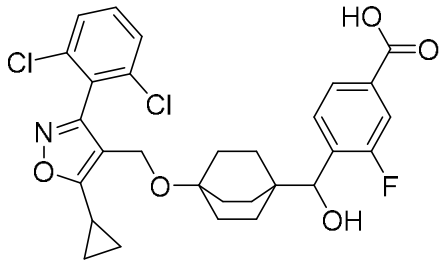
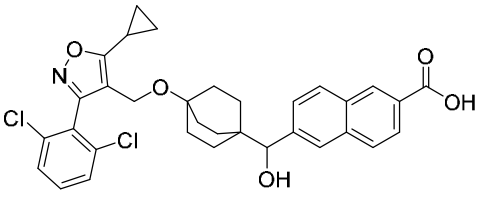
A una solución de Intermediario 139A (0,020 g, 0,040 mmol) en THF (0,39 ml), MeOH (0,20 ml) y agua (0,20 ml) se agregó hidróxido de litio monohidrato

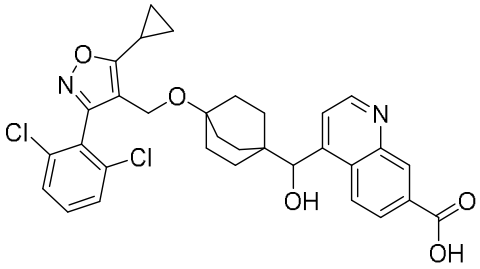
(0,012 g, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después de lo cual el solvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 3 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,017 g, 0,029 mmol, 88 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 2H), 1.02 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.95 (d, *J*=6.1 Hz, 1H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).

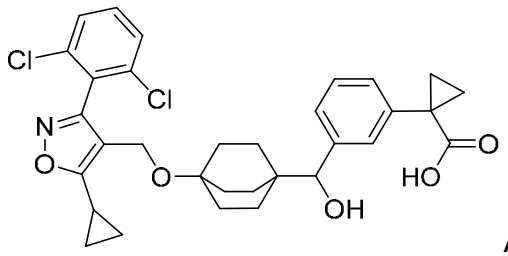
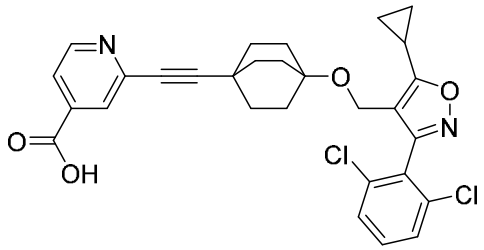
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en otra parte de la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

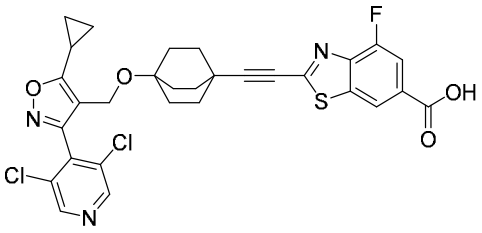
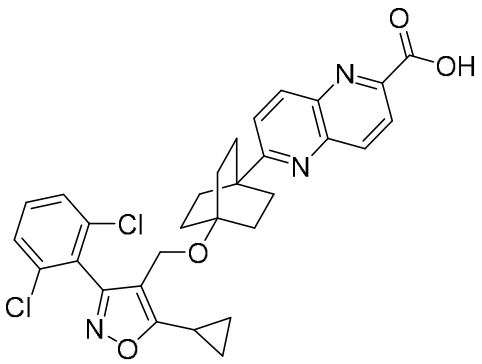
Tabla 3

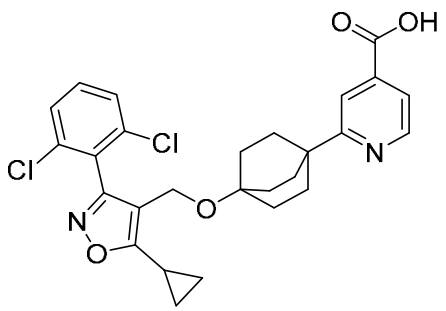
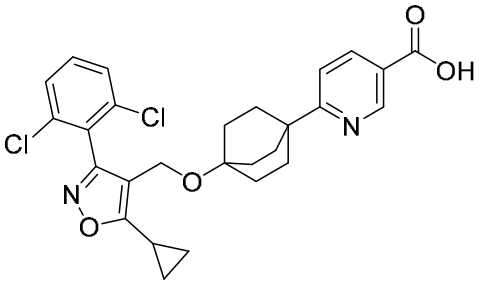
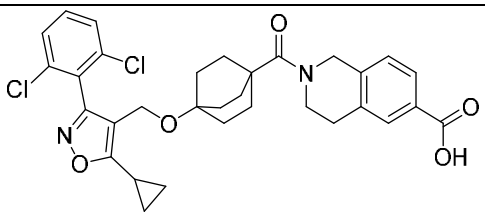
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
123	 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida	FXR EC_{50} (nM) = 280. MS (ESI) 616 (M+H).	Ej. 122

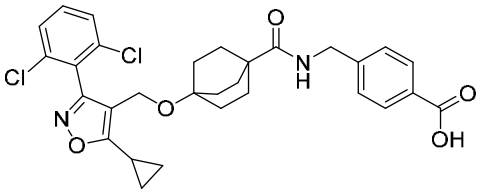
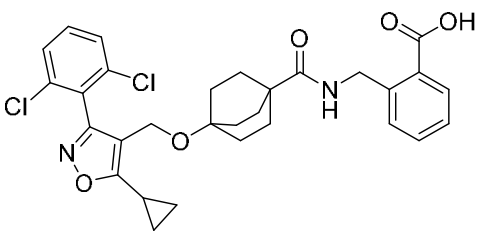
124	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.30 (br t, J=7.8 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 121
125	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-3-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.48 (br s, 3H), 1.39-1.18 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 121
126	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m,	Ej. 121

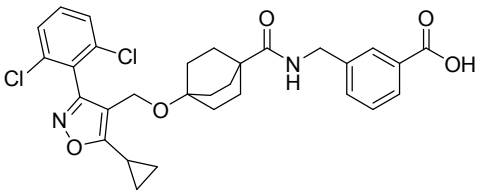
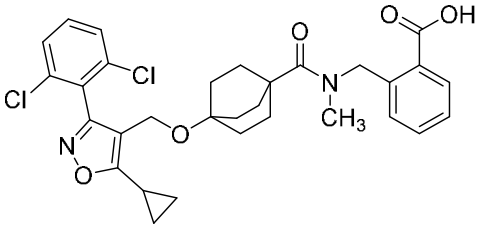
	diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-2-naftoico	1H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 600. MS (ESI) 592 (M+H)	
128	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)quinolin-7-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.24 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.10 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 700. MS (ESI) 593 (M+H).	Ej. 121

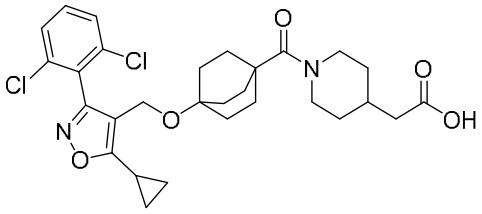
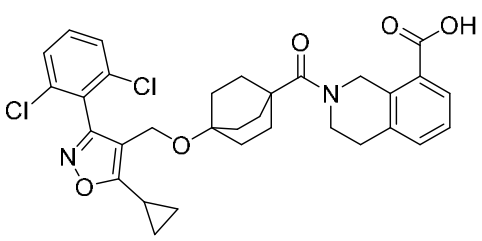
129	 Ácido 1-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)fenil)ciclopropan-1-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.43 (br s, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.23 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3000. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 121
132	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)isonicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 537 (M+H).	Ej. 130

133	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 537 (M+H)	Ej. 130
136	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.32 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 564 (M+H).	Ej. 135

137	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)isonicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC_{50} (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).	Ej. 135
138	 Acido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC_{50} (nM) = 440. MS (ESI) 513 (M+H).	Ej. 135
140	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.64 (br	Ej. 139

	il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico	s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.02 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.1 Hz, 1H) FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 596 (M+H).	
141	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (br s, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2800. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 139
142		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.37	Ej. 139

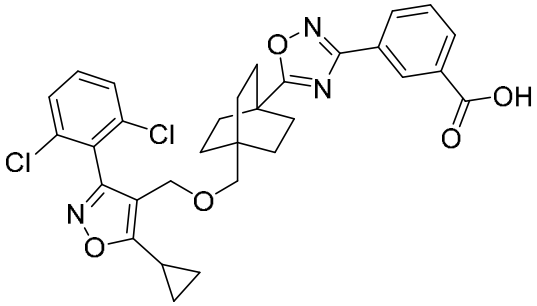
	Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	(m, 1H), 7.25 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	
143	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.95 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.19 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.33-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 139
144	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br	Ej. 139

	diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.22 (br s, 1H), 1.79 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 584 (M+H).	
145	 Ácido 2-(1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)piperidin-4-il)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.15 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.01 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3800. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 139
146		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H),	Ej. 139

	Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico	7.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.13-1.05 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3100. MS (ESI) 596 (M+H).	

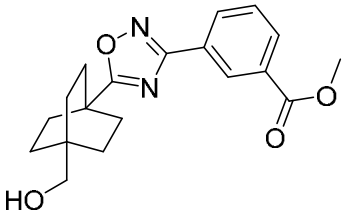
EJEMPLO 151

Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



(151)

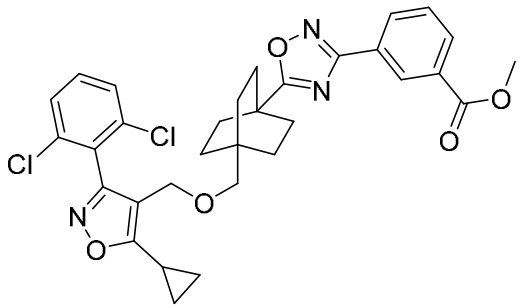
ETAPA A. Intermediario 151A. Preparación de metil 4-(5-(4-hidroximetil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron ácido 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (160 mg, 0,85 mmol) (Kiesman W. F. et. al. WO 2001/034610) y BOP (38 mg, 0,85 mmol) en DMF (1 ml) y luego metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato (Tung, R.D. WO 2016/073545) (150 mg, 0,77 mmol). A esta mezcla se agregó Et_3N (0,32 ml, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla

de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y durante 4 h a 100 °C. La reacción se enfrió, el solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (columna de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 a 30 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (120 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.54 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.26 (dt, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.11 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.99 (d, *J*=7.8 Hz, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H). MS (ESI) 343 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 151B. Preparación de metil 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoato



A un vial de centelleo de 20 ml se agregaron Intermediario 151A (50 mg, 0,15 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,12 ml, 0,51 mmol), DCM seco (1 ml) y luego trifluorometansulfonato de plata (110 mg, 0,44 mmol). Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (150 mg, 0,44 mmol) en DCM (1 ml) se agregó por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de SiO_2, primero se eluyó con hexanos, y luego con EtOAc para recolectar el producto crudo. El filtrado se concentró y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18 de Waters, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM

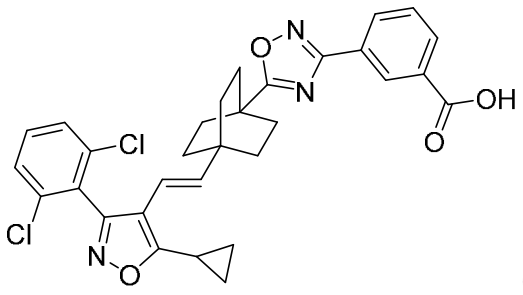
de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 45-95 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (13 mg, 14 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 4H). MS (ESI) 608 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 151

A una solución agitada de Intermediario 151B (23 mg, 0,038 mmol) en MeOH (1 ml), se agregó una solución de NaOH (7,6 mg, 0,19 mmol) en H_2O (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0096 g, 42 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.19 (dt, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34 -2.26 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 594 (M+H).

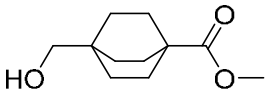
EJEMPLO 159

Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



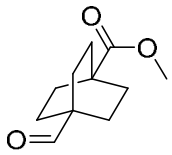
(159)

ETAPA A. Intermediario 159A. Preparación de metil 4-(hidroximetil)biciclo [2.2.2]octan-1-carboxilato



A una solución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (1,5 g, 7,1 mmol) en THF (17 ml), se agregó complejo de borano y sulfuro de dimetilo (2,0 ml, 21 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (adición por goteo durante 15 min con enfriamiento) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % a 50 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min; TLC visualizada con $KMnO_4$). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,3 g, 6,6 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H).

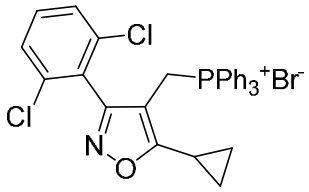
ETAPA B. Intermediario 159B. Preparación de metil 4-formilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A una solución de Intermediario 159A (0,10 g, 0,50 mmol) en DCM (5 ml) se agregó DMP (0,28 g, 0,66 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente con

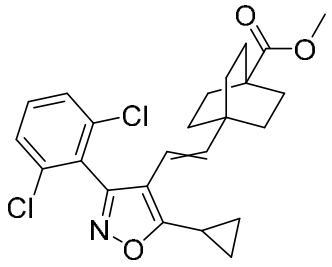
una solución de $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 20 % a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min; TLC visualizada con $KMnO_4$). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,070 g, 0,34 mmol, 67 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.4 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 5H).

ETAPA C. Intermediario 159C. Preparación de bromuro de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)metil)trifenilfosfonio



A una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,5 g, 4,3 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó trifenilfosfina (2,3 g, 8,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C. Despues de 24 h, la reacción se enfrió, la mezcla se filtró y el producto sólido se lavó con tolueno para obtener el compuesto del título (2,2 g, 3,5 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.80 (m, 3H), 7.65-7.41 (m, 15H), 4.93 (d, *J* = 14H, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H). MS (ESI) 528 (M+H).

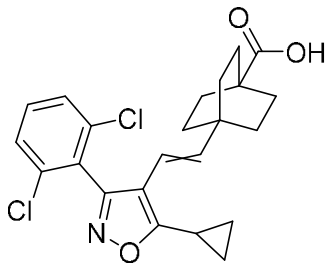
ETAPA D. Intermediario 159D. Preparación de metil 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A una suspensión de Intermediario 159C (0,26 g, 0,43 mmol) (azeótropo

nuevo con tolueno) en THF (5 ml) a -78 °C se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (0,57 ml, 0,57 mmol) (solución 1 M en THF). El color de la mezcla de reacción se tornó amarillo después de la adición de la base. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min, y a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual el color cambió a marrón oscuro. A la mezcla anterior se agregó por goteo Intermediario 159B (0,070 g, 0,36 mmol) en THF (2 ml) después de lo cual el color volvió a tornarse amarillo. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió, se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % a 40 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,045 g, 0,072 mmol, 20 % de rendimiento) como un residuo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 5.82 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.78-1.66 (m, 7H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H). El producto se obtuvo como una mezcla 3:1 de isómeros *trans*/*cis* que no pudieron separarse mediante cromatografía en columna flash. La relación se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos.

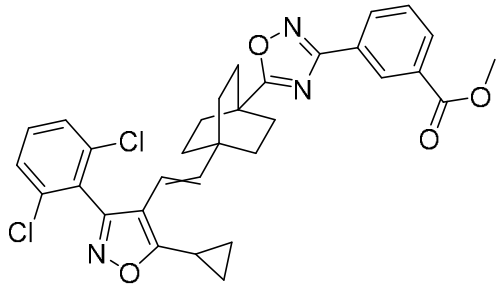
ETAPA E. Intermediario 159E. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El Intermediario 159D (40 mg, 0,090 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml). A esta solución se agregó hidróxido de sodio (9,0 mg, 0,22 mmol) disuelto en agua (0,2 ml). La reacción se agitó a 75 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 ml), y se acidificó con HCl 1,5 M hasta pH ~3. La fase acuosa

se extrajo con EtOAc (2x10 ml), la fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, 0,063 mmol, 70 % de rendimiento) que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales MS (ESI) 432 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 159F. Preparación de metil 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 159E (20 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato (Tung, R.D. WO 2016/073545) (9,0 mg, 0,046 mmol), BOP (23 mg, 0,051 mmol) y trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y durante 4 h a 100 °C. La reacción se enfrió, el solvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-90 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 29 % de rendimiento): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *trans*/*cis* en una relación de alrededor de 1:1. La relación se determinó mediante ^{1}H RMN con base en

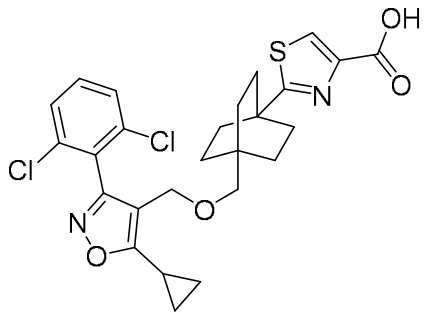
integración de protones característicos.

ETAPA G. EJEMPLO 159

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 159F cuando correspondiese. Los isómeros *cis*/*trans* se separaron mediante HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-75 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min) para obtener el compuesto del título (4,8 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.76-7.64 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.41- 2.35 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 14. MS (ESI) 576 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *trans* según se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos. A continuación, el isómero *cis* se denomina Ejemplo 163.

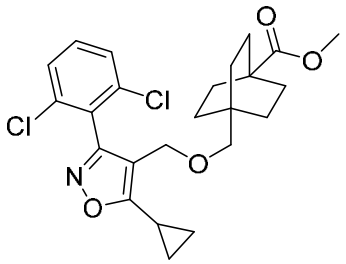
EJEMPLO 162

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2] octan-1-il)tiazol-4-carboxílico



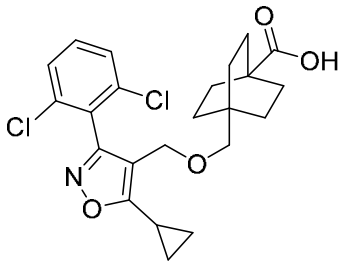
(162)

ETAPA A. Intermediario 162A. Preparación de metil 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un vial de centelleo de 20 ml se agregaron metil 4-(hidroximetil) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (200 mg, 1,0 mmol) (Al Hussainy, R. et al. *Nucl. Med. Biol.* 2012, *39*, 1068-1076), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,91 ml, 4,0 mmol), DCM seco (2 ml) y luego trifluorometansulfonato de plata (780 mg, 3,0 mmol) a 0 °C. Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,1 g, 3,0 mmol) en DCM (2 ml) se agregó por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 10 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 25 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,18 g, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) 464 (M+H).

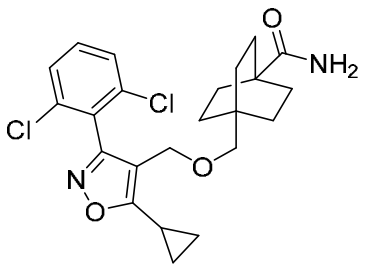
ETAPA B. Intermediario 162B. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol -4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución agitada del producto Intermediario 162A (180 mg, 0,39 mmol) en MeOH (4 ml), se agregó una solución de hidróxido de sodio (39 mg, 0,97 mmol) en H_2O (1 ml). La reacción se agitó durante 4 h a 70 °C, se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,12

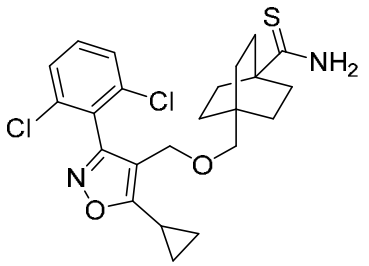
g, 67 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.94 (s, 1H), 7.71-7.46 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.24-1.00 (m, 10H).

ETAPA C. Intermediario 162C. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamida



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 162B (45 mg, 0,10 mmol), BOP (49 mg, 0,11 mmol) y DMF (2 ml). A esta mezcla se agregaron Et_3N (0,070 ml, 0,50 mmol) y cloruro de amonio (53 mg, 1,0 mmol). Después de agitar durante 18 h, el solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 22 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.21-0.94 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 449 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 162D. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol -4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamida



A una solución agitada de Intermediario 162C (55 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) se agregó reactivo de Lawesson (50 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,045 g, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales. MS (ESI) 465 (M+H).

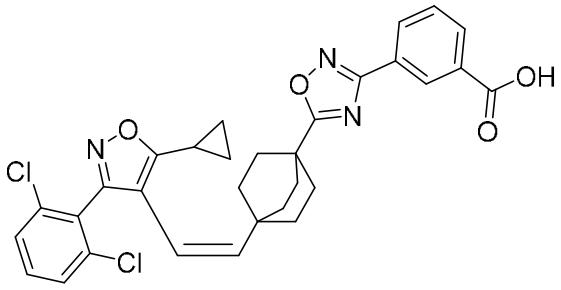
ETAPA E. EJEMPLO 162

A una solución agitada de Intermediario 162D (40 mg, 0,086 mmol) en 1,4-dioxano se agregó ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (14 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a 90 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-50 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,013 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 533 (M+H).

EJEMPLO 163

Ácido (*Z*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]

octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

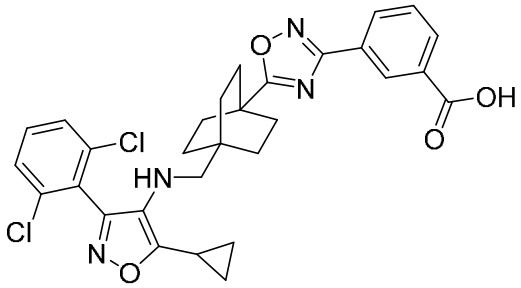


(163)

El compuesto del título se obtuvo al separar los isómeros *trans*/*cis* en la Etapa G para la preparación del Ejemplo 159: (3,6 mg, 12 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.11(br s, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.2Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 211. MS (ESI) 576 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *cis* según se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos. Anteriormente, el isómero *trans* se denominó Ejemplo 159.

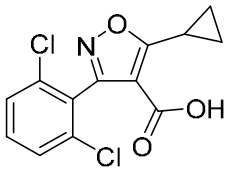
EJEMPLO 166

Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico.



(166)

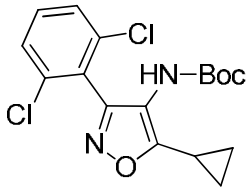
ETAPA A. Intermediario 166A. Preparación de ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxílico



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron metil 5-ciclopropil-3-

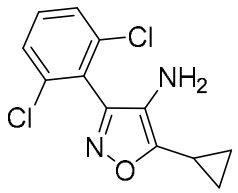
(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato (2,0 g, 6,1 mmol) (Genin, M.J., et al. WO 2009/012125) y EtOH (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y luego se agregó NaOH 1 M (acuoso) (12 ml, 12 mmol). Después de agitar durante 2 h hasta 80 °C, la reacción se enfrió y el solvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,8 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.78-7.30 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 1.43-1.08 (m, 4H). MS (ESI) =298 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 166B. Preparación de *ter*-butil (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)carbamato



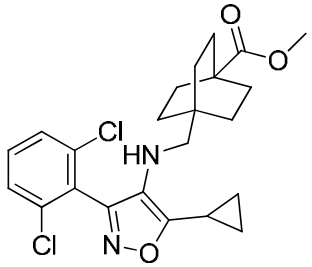
A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 166A (1,8 g, 5,9 mmol), Et_3N (0,82 ml, 5,9 mmol) y *t*-butanol (20 ml). A esta mezcla se agregó DPPA (1,3 ml, 5,9 mmol) por goteo durante un período de 5 min. La reacción se agitó a 85 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió y el solvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 30 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.62 (br. s., 1H), 7.73-7.39 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 9H), 1.14-0.79 (m, 4H). MS (ESI) 369 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 166C. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-amina



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregó Intermediario 166B (500 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml). A esta mezcla se agregó TFA (1,0 ml, 14 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 18 h, el solvente se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (250 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (230 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.68-7.49 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.09-0.86 (m, 4H). MS (ESI) = 269 (M+H).

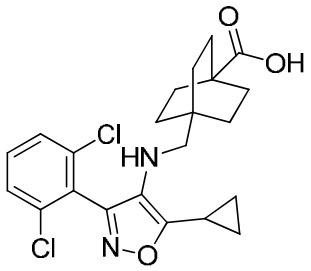
ETAPA D. Intermediario 166D. Preparación de metil 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 166C (200 mg, 0,74 mmol), Intermediario 159B (150 mg, 0,74 mmol) y MeOH (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó AcOH glacial (4.3 µl, 0,074 mmol). Luego de agitar a 80 °C durante 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (47 mg, 0,74 mmol). Después de agitar durante 30 min, el solvente se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (300 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) = 449 (M+H).

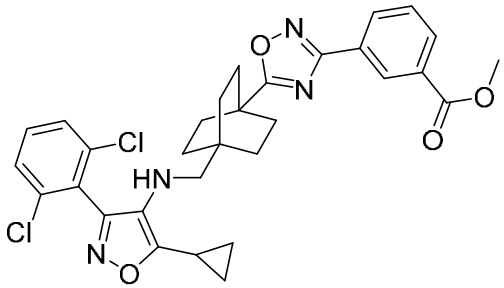
ETAPA E. Intermediario 166E. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-

diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A un matraz de 25 ml con forma de pera se agregaron Intermediario 166D (150 mg, 0,33 mmol), MeOH (2 ml) y agua (1 ml). A esta mezcla se agregó hidróxido de sodio (33 mg, 0,83 mmol). Después de agitar durante 4 h a 70 °C, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 M (acuoso) (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 3H), 4.10 (q, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.51 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.25-1.12 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 4H). MS (ESI) =435 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 166F. Preparación de ácido metil 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoato



A una solución de Intermediario 166E (20 mg, 0,046 mmol) y metil (*E*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato (8,9 mg, 0,046 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se agregaron BOP (22 mg, 0,051 mmol) y trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, y se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20ml) y las capas orgánicas

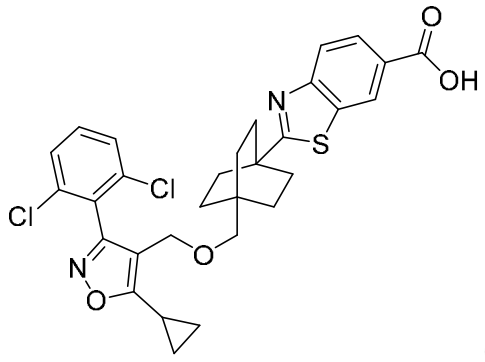
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-45 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (14 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.43-1.27 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H). MS (ESI) 593 (M+H).

ETAPA G. EJEMPLO 166

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 166F cuando correspondiese: (0,012 g, 40 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 580. MS (ESI) 579 (M+H).

EJEMPLO 168

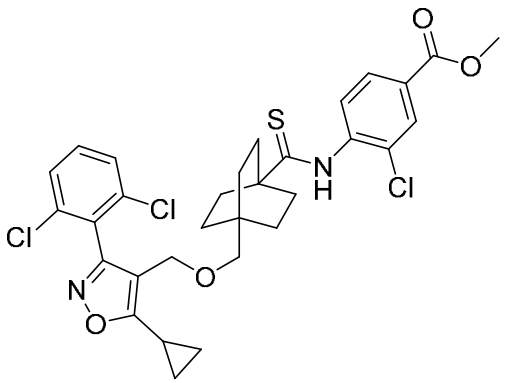
Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



(168)

ETAPA A. Intermediario 168A. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-

(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 170A (75 mg, 0,12 mmol) en tolueno seco (1 ml) se agregó reactivo de Lawesson (25 mg, 0,061 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h a 120 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0034 g, 5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4385. MS (ESI) 619 (M+H).

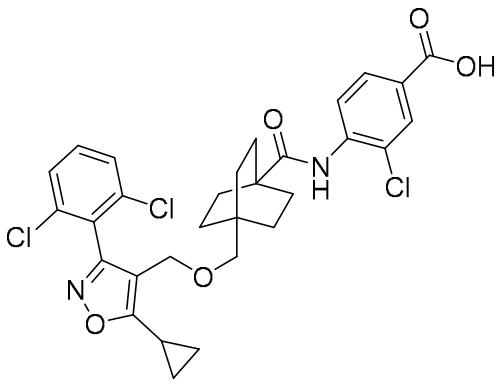
ETAPA B. EJEMPLO 168

A una solución agitada de hidruro de sodio (2,8 mg, 0,071 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en NMP (1 ml) se agregó Intermediario 168A (30 mg, 0,047 mmol). Luego de agitar a 130 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió y el residuo se disolvió en dietiléter (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se

purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-45 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0030 g, 10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.10-7.91 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.61 -7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.39-1.26 (m,6H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 583 (M+H).

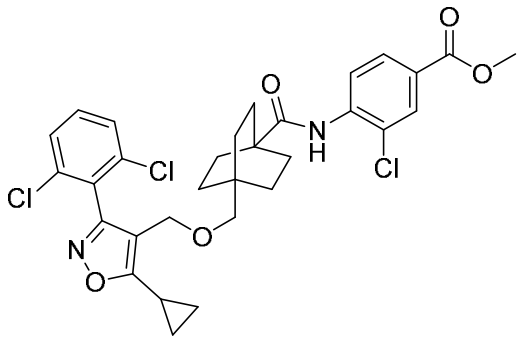
EJEMPLO 170

Ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico



(170)

ETAPA A. Intermediario 170A. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato



A una solución en agitación de Intermediario 162B (25 mg, 0,056 mmol) en

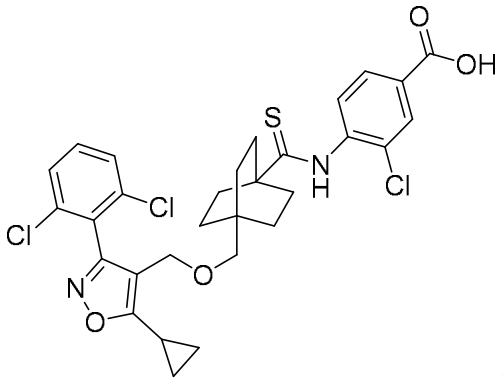
DCM seco (1 ml) se agregó cloruro de oxalilo (4,9 µl, 0,056 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó DIEA (9,7 µl, 0,056 mmol) seguida de adición por goteo de metil 4-amino-3-clorobenzoato (10 mg, 0,056 mmol) disuelto en DCM (1 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, el solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0020 g, 6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz,1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 170

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 170A cuando correspondiese: (0,014 g, 55 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz,1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.93(s, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 636. MS (ESI) 603 (M+H).

EJEMPLO 171

Ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoico

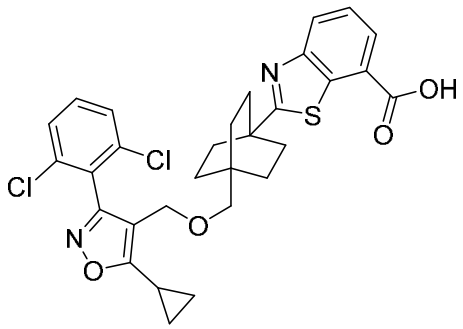


(171)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 168A cuando correspondiese: (0,0020 g, 10 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.65(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 6H), 1.25-1.22 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4700. MS (ESI) 620 (M+H).

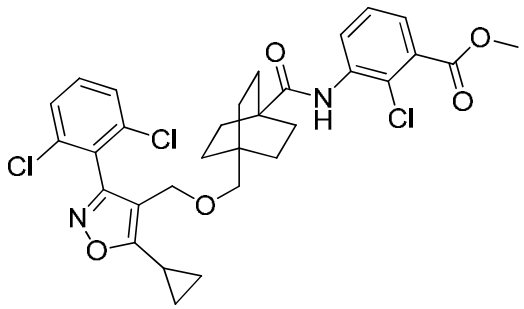
EJEMPLO 172

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico



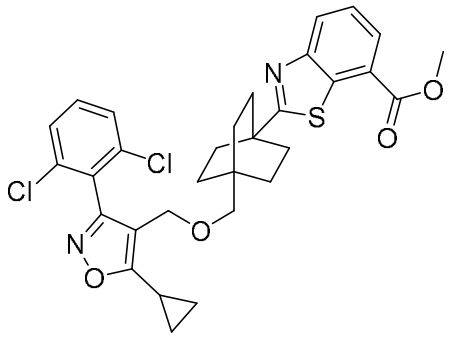
(172)

ETAPA A. Intermediario 172A. Preparación de metil 2-cloro-3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido) benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 170A, sustituyendo metil 3-amino-2-clorobenzoato cuando correspondiese: (85 mg, 0,056 mmol, 25 %). MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 172B. Preparación de metil 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxilato



A una solución de Intermediario 172A (60 mg, 0,097 mmol) en tolueno (1 ml), se agregó reactivo de Lawesson (59 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante 18 h a 120 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,067 mmol, 69 %) que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales. MS (ESI) 597 (M+H).

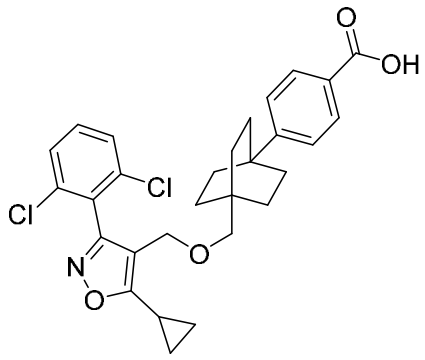
ETAPA C. EJEMPLO 172.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 172B cuando correspondiese: (0,013 g, 34 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.70-

7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 6H),1.38-1.28 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 89. MS (ESI) 583 (M+H).

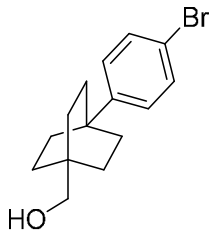
EJEMPLO 174

Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



(174)

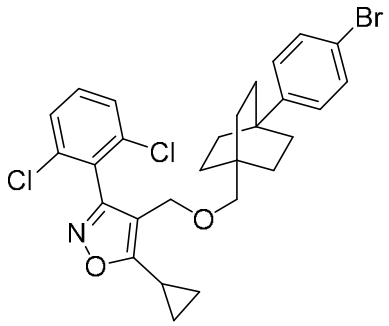
ETAPA A. Intermediario 174A. Preparación de (4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metanol



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se agregó metil 4-(4-bromofenil) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (0,65 g, 2,0 mmol) (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428) disuelto en DCM (5 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se agregó DIBAL-H (4,0 ml, 4,0 mmol) (solución 1 M en DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura, y durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HCl 1,5 M (acuoso) (20 ml) a 0 °C, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 15 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del

título (0,59 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ = 7.55-7.38 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 2H), 4.35 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.08 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.56-1.24 (m, 6H).

ETAPA B. Intermediario 174B. Preparación de 4-(((4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



A un matraz de fondo redondo de 20 ml se agregó Intermediario 174A (200 mg, 0,68 mmol) y 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,61 ml, 2,7 mmol) en DCM seco (1 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó trifluorometansulfonato de plata (520 mg, 2,0 mmol) seguido de adición por goteo de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (710 mg, 2,0 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se purgó con N_2 y se llevó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml), se filtró, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 25 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,13 g, 0,23 mmol, 34 % de rendimiento) como un residuo incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.31 (s, 5H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.76-1.66 (m, 7H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 561 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 174

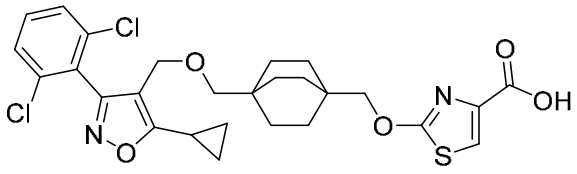
Etapa 1: A un vial de 2 dram equipado con una tapa de liberación a presión se agregaron Intermediario 174B (20 mg, 0,036 mmol), cianuro de cobre(I) (9,6 mg, 0,11 mmol) y DMF seca (1 ml). Luego de agitar a 150 °C durante 18 h, la

reacción se enfrió y se vertió en agua helada. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío y el producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,015 g, 30 % de rendimiento). MS (ESI) 507 (M+H).

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en EtOH:H_2O (2 ml, 1:1), y se agregó KOH 5,9 M (acuoso) (0,066 ml, 0,39 mmol). Después de agitar durante 8 h a 100 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 25-85 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0029 mg, 14 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.95-7.73 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.47-7.28(m, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 6H), 1.37 -1.19 (m, 6H), 1.17-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 210. MS (ESI) 526 (M+H).

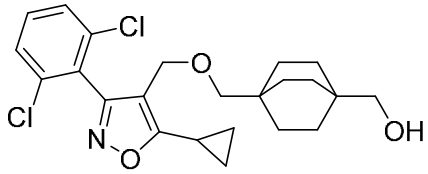
EJEMPLO 176

Ácido 2-((4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxílico



(176)

ETAPA A. Intermediario 176A. Preparación de (4-(((5-ciclopropil-3-(2,6diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



A una solución agitada de Intermediario 162A (200 mg, 0,43 mmol) en THF

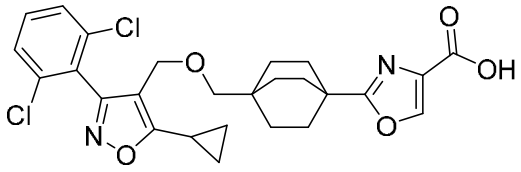
(4 ml) se agregó DIBAL-H (1,1 ml, 1,1 mmol) (solución 1 M en heptano) a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con HCl 1,5 M (acuoso) (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml), y la fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (160 mg, 0,37 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.57 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 16H). MS (ESI) 436 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 176

A una solución agitada de Intermediario 176A (30 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó hidruro de sodio (4,1 mg, 0,10 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se agregó metil 2-bromotiazol-4-carboxilato (23 mg, 0,10 mmol) disuelto en DMF (0,35 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 1,5 M (acuoso) (pH ~3) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 10-35 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,4 mg, 2,4 µmol, 4 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.22-1.02 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 740. MS (ESI) 563 (M+H).

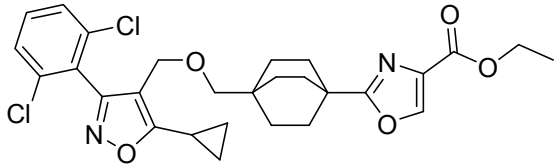
EJEMPLO 177

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-4-carboxílico



(177)

ETAPA A. Intermediario 177A. Preparación de etil 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-4-carboxilato



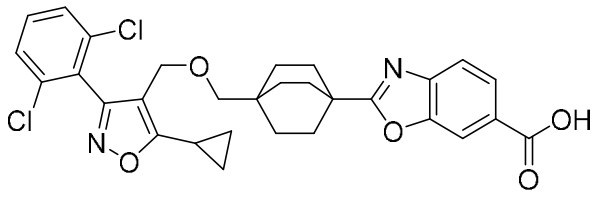
A una solución agitada de Intermediario 162C (35 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml) se agregó $NaHCO_3$ (33 mg, 0,39 mmol) y luego etil bromopiruvato (0,024 ml, 0,20 mmol). Luego de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. Al filtrado se agregó *[omisión en el texto fuente]* y anhídrido trifluoroacético (0,13 ml, 0,94 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,073 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ESI) 545 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 177

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 177A cuando correspondiese: (2,7 mg, 5,1 µmol, 7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.29-1.18 (m, 7H), 1.16 - 1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1800. MS (ESI) 517 (M+H).

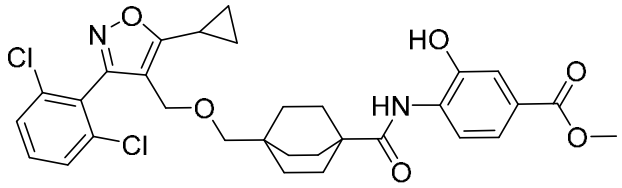
EJEMPLO 178

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico



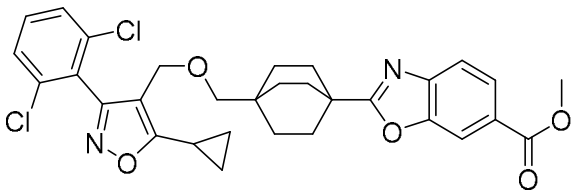
(178)

ETAPA A. Intermediario 178A. Preparación de metil 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)-3-hidroxibenzoato.



A una solución de Intermediario 162B (60 mg, 0,13 mmol) en DMF se agregaron metil 4-amino-3-hidroxibenzoato (25 mg, 0,15 mmol), TEA (55 µL, 0,40 mmol) y luego BOP (65 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,083 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 6H), 1.24-1.09 (m, 10H). MS (ESI) 599 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 178B. Preparación de metil 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-6-carboxilato.



A una solución de Intermediario 178A (50 mg, 0,083 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (16 mg, 0,083 mmol). Luego de agitar a 125 °C durante 18 h, la reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (2x10 ml), salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se

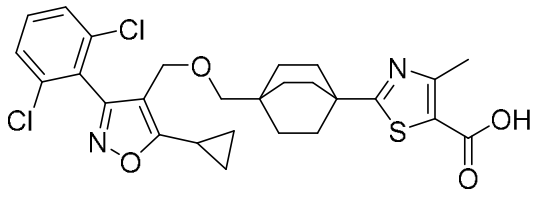
secó al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,069 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite naranja que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales. MS (ESI) 581 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 178

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 178B cuando correspondiese: (2,8 mg, 4,8 µmol, 8 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 910. MS (ESI) 568 (M+H).

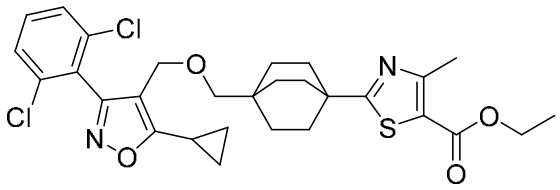
EJEMPLO 179

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



(179)

ETAPA A. Intermediario 179A. Preparación de etil 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato.



A una solución agitada de Intermediario 162A (40 mg, 0,086 mmol) en etanol (1,5 ml) se agregó etil 2-cloroacetoacetato (16 mg, 0,095 mmol). Luego de agitar a 100 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 10 min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad de flujo = 4 ml/min).

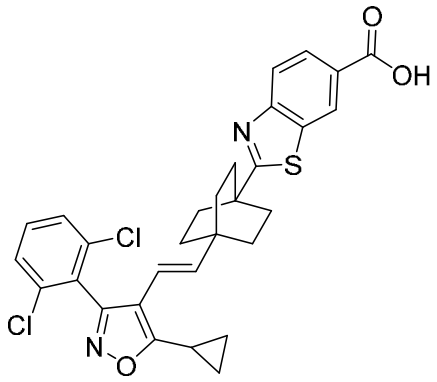
Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,026 mmol, 30 % de rendimiento) como líquido amarillo que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales. MS (ESI) 575 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 179

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 178B cuando correspondiese: (0,8 mg, 1,5 µmol, 7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 1.18-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 560. MS (ESI) 548 (M+H).

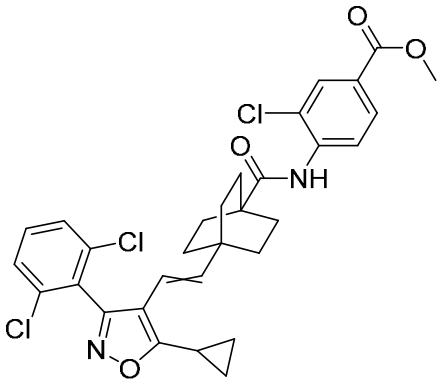
EJEMPLO 180

Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



(180)

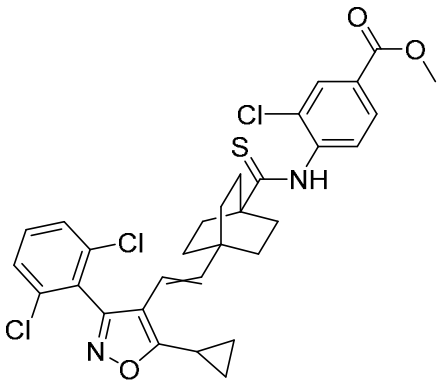
ETAPA A. Intermediario 180A. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato



A una solución de metil 4-amino-3-clorobenzoato (25 mg, 0,14 mmol) e

Intermediario 159E (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) se agregó piridina (0,059 ml, 0,34 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó oxicloruro de fósforo (39 mg, 0,26 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,045 g, 0,057 mmol, 55 % de rendimiento) como un residuo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 6.01 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 7H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.26-1.08 (m, 4H). MS (ESI) 601 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 180B. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotiamido) benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 168A, sustituyendo el Intermediario 180A cuando correspondiese: (30 mg, 0,049 mmol, 97 % de rendimiento). MS (ESI) 617.0 (M+H).

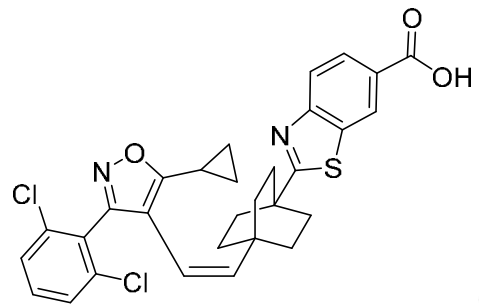
ETAPA C. EJEMPLO 180

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 168 (Etapa B), sustituyendo el Intermediario 180B cuando correspondiese: Los isómeros *cis*/*trans* se separaron mediante HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm;

fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-75 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min) para obtener el compuesto del título (6,7 mg, 0,011 mmol, 19 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 13.07 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 7H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 43. MS (ESI) 567.2 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *trans* según se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos. A continuación, el isómero *cis* se denomina Ejemplo 181.

EJEMPLO 181

Ácido (*Z*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

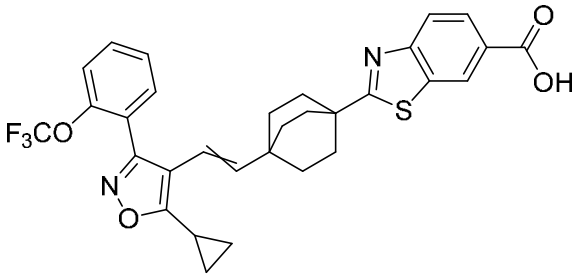


(181)

El compuesto del título se obtuvo al separar los isómeros *trans*/*cis* en la Etapa C para la preparación del Ejemplo 180: (2,1 mg, 3,6 µmol, 6 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 5.81 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 780. MS (ESI) 567.2 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *cis* según se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos. Anteriormente, el isómero *trans* se denominó Ejemplo 180.

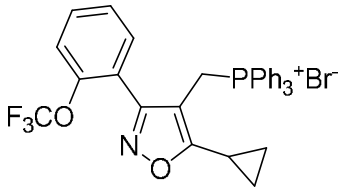
EJEMPLO 182

Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



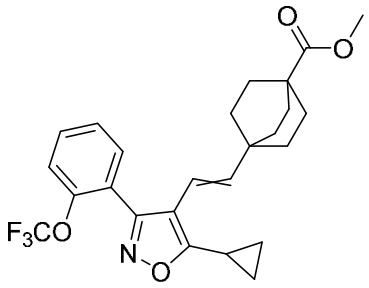
(182)

ETAPA A. Intermediario 182A. Preparación de bromuro de 5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil) isoxazol-4-il)metil)trifenilfosfonio



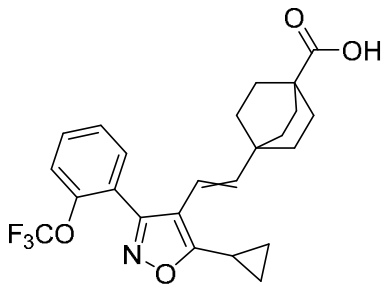
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159C, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol cuando correspondiese: (1,2 g, 1,7 mmol, 87 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-7.80 (m, 3H), 7.62-7.40 (m, 13H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.93 (d, *J* = 13.6 H, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H). MS (ESI) 544. (M+H).

ETAPA B. Intermediario 182B. Preparación de metil 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



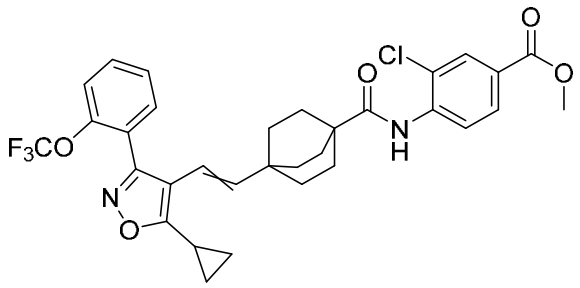
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159D, sustituyendo el Intermediario 182A cuando correspondiese: (0,22g, 0,42 mmol, 55 % de rendimiento). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *trans*/*cis*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.52 (m, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.76-1.11 (m, 17H). MS (ESI) 462 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 182C. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



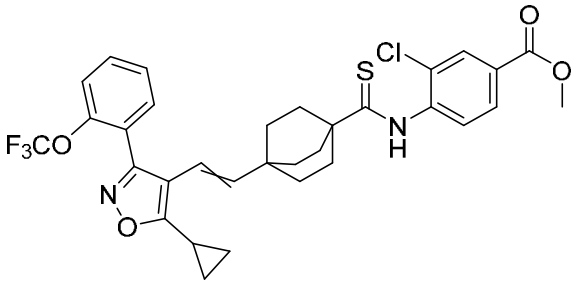
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159E, sustituyendo el Intermediario 182B cuando correspondiese: (0,17 g, 0,38 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI) 448.5 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 182D. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 170A, sustituyendo el Intermediario 182C cuando correspondiese: (25 mg, 0,018 mmol, 9 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.85-1.11 (m, 17H). MS (ESI) 617 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 182E. Preparación de metil 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotiamido) benzoato



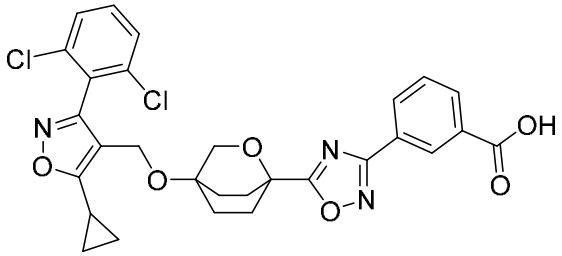
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 168A, sustituyendo el Intermediario 182D cuando correspondiese: (0,020 g, 0,032 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI) 631 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 182

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 168 (Etapa B), sustituyendo el Intermediario 182E cuando correspondiese: (2,0 mg, 3,3 µmol, 11 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 5.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.32-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).

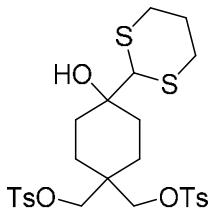
EJEMPLO 193

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



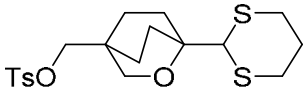
(193)

ETAPA A. Intermediario 193A. Preparación de (4-(1,3-ditian-2-il)-4-hidroxiciclohexan-1,1-diil)bis(metilen) bis(4-metilbencensulfonato)



A una solución en agitación de 1,3-ditiano (4,6 g, 39 mmol) en THF (90 ml) se agregó por goteo *n*-butil litio (17 ml, 42 mmol) (solución 2,5 M en hexanos) a –78 °C. La reacción se calentó lentamente hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió –78 °C, y se agregó una solución de (4-oxociclohexan-1,1-diil)bis(metilen) bis(4-metilbencensulfonato) (15 g, 32 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, *5*, 609-614) disuelto en THF (60 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 1 h, la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = CH_3Cl, B = MeOH; gradiente de 25 min; 0 % de B a 7 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (14 g, 20 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, *J* = 2.80, 8.20 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.20 Hz, 4H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 8H). MS (ESI) 587 (M+H).

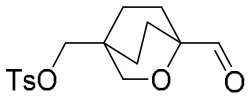
ETAPA B. Intermediario 193B. Preparación de (1-(1,3-ditian-2-il)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato



A una solución agitada de Intermediario 193A (3,2 g, 5,5 mmol) en THF (100 ml) se agregó NaOH en polvo (0,65 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 h, la reacción se enfrió y el solvente se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se

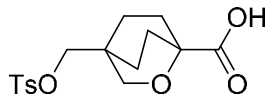
concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,6 g, 4,5 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.42-1.51 (m, 4H). MS (ESI) 587 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 193C. Preparación de (1-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato



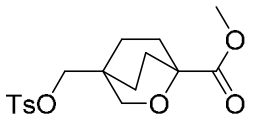
A una solución agitada de Intermediario 193B (2,4 g, 5,8 mmol) en DCM (100 ml) y agua (12 ml) se agregó NCS (2,7 g, 20 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (150 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se utilizó en las siguientes etapas sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 4H).

ETAPA D. Intermediario 193D. Preparación de ácido 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



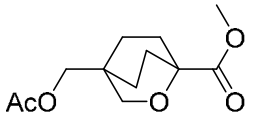
A una solución de Intermediario 193C (2,4 g, 7,4 mmol) en *t*-butanol (72 ml) se agregó 2-metil-2-buteno (2,4 ml, 22 mmol). A esta mezcla se agregó clorito de sodio (3,4 g, 37 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (8,9 g, 74 mmol) disuelto en agua (24 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con solución de HCl 1,5 M (acuoso). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml), la fase orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se utilizó en las siguientes etapas sin purificación. MS (ESI) 341 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 193E. Preparación de metil 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



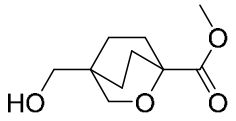
A una solución agitada de Intermediario 193D (2,8 g, 8,2 mmol) en DMF (40 ml) se agregó K_2CO_3 (2,3 g, 17 mmol). Después de agitar durante 5 min, se agregó iodometano (1,0 ml, 17 mmol). Después de 30 min, el solvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,4 g, 3,9 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.52-1.54 (m, 4H). MS (ESI) 355 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 193F. Preparación de metil 4-(acetoximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 193E (1,4 g, 4,0 mmol) en DMF (20 ml) se agregó acetato de cesio (1,9 g, 9,9 mmol). Después de agitar durante 4 h hasta 120 °C, la reacción se enfrió y el solvente se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,85 g, 3,5 mmol, 89 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 4H).

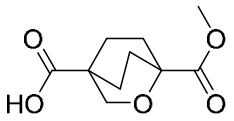
ETAPA G. Intermediario 193G. Preparación de metil 4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A Intermediario 193F (0,85 g, 3,5 mmol) se agregó HCl (8,0 ml, 24 mmol) (3

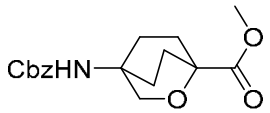
M en MeOH) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se codestiló con tolueno (2x20 ml) para obtener el compuesto del título (0,68 g, 3,4 mmol, 97 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H).

ETAPA H. Intermediario 193H. Preparación de ácido 1-(metoxicarbonil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-carboxílico



A una solución agitada de Intermediario 193G (680 mg, 3,4 mmol) en DMF (10 ml) se agregó dicromato de piridinio (450 mg, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó a 40 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (580 mg, 2,7 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 8H).

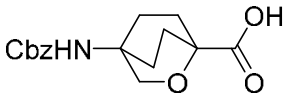
ETAPA I. Intermediario 193I. Preparación de metil 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 193H (580 mg, 2,7 mmol) en tolueno (12 ml) se agregó DIEA (0,95 ml, 5,4 mmol) seguida de adición por goteo de DPPA (0,70 ml, 3,3 mmol) a 10 °C. Después de agitar durante 2 h a reflujo, la mezcla se enfrió hasta 60 °C y se agregó alcohol de bencilo (0,56 ml, 5,4 mmol). La agitación continuó a reflujo. Después de18 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 24

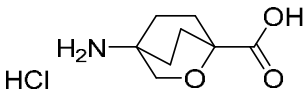
ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 1,3 mmol, 46 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 8H). MS (ESI) 320 (M+H).

ETAPA J. Intermediario 193J. Preparación de ácido 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución agitada de Intermediario 193I (400 mg, 1,3 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó NaOH (130 mg, 3,1 mmol) en agua (1 ml). Luego de agitar a 75 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó (pH ~2) con solución de HCl 1,5 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (340 mg, 1,1 mmol, 89 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.81-1.99 (m, 8H). MS (ESI) 306 (M+H).

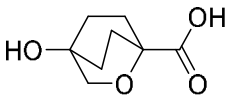
ETAPA K. Intermediario 193K. Preparación de ácido 4-amino-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico clorhidrato



A una solución agitada de Intermediario 193J (340 mg, 1,1 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó HCl 1,25 M (acuoso) (1,4 ml, 1,1 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N_2, luego se agregó paladio sobre carbón (120 mg, 0,11 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de carbón activado), y el recipiente se volvió a purgar. La reacción se agitó en hidrógeno (1 atm, globo). Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y codestiló con tolueno (2x10 ml) para obtener el compuesto del título (230 mg, 1,1 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-

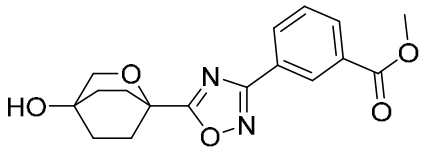
d_6) δ 8.43 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.85-2.03 (m, 8H). MS (ESI) 172 (M+H).

ETAPA L. Intermediario 193L. Preparación de ácido 4-hidroxi-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución agitada de Intermediario 193K (250 mg, 1,5 mmol) en AcOH (2 ml, 10 % v/v) se agregó por goteo nitrito de sodio (300 mg, 4,4 mmol) disuelto en agua (1 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C y una solución de KOH (740 mg, 13 mmol) disuelto en MeOH (0,8 ml) se agregó por goteo. Luego de agitar a 65 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl concentrado (pH ~2) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,58 mmol, 39 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52 (s, 2H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 171.0 (M-H).

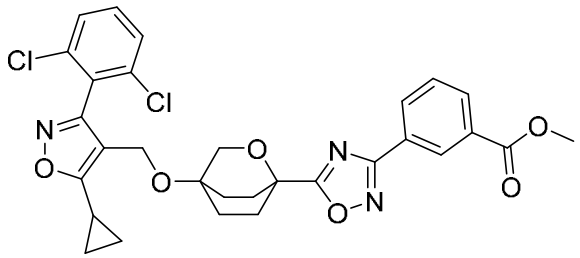
ETAPA M. Intermediario 193M. Preparación de metil 3-(5-(4-hidroxi-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 193L (50 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron TEA (0,12 ml, 0,87 mmol), metil 3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato (110 mg, 0,58 mmol) y luego BOP (140 mg, 0,32 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12

g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (120 mg, 0,16 mmol, 53 % de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) 331 (M+H).

ETAPA N. Intermediario 193N. Preparación de metil 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



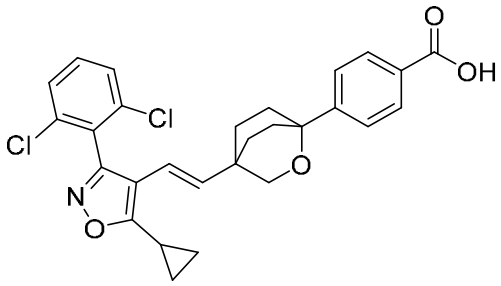
A una solución agitada de Intermediario 193M (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) se agregó trifluorometansulfonato de plata (120 mg, 0,45 mmol) y luego 2,6-di-*ter*-butilpiridina (120 mg, 0,61 mmol). A esta mezcla se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (160 mg, 0,45 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,041 mmol, 27 % de rendimiento). MS (ESI) 596 (M+H).

ETAPA O. EJEMPLO 193

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 193N cuando correspondiese: (8,0 mg, 0,014 mmol, 16 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 582 (M+H).

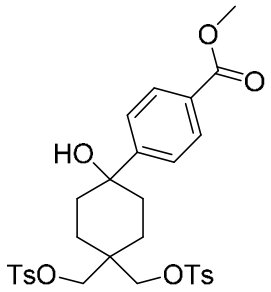
EJEMPLO 194

Ácido (*E*)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



(194)

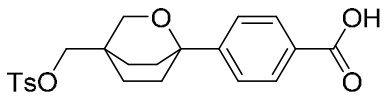
ETAPA A. Intermediario 194A. Preparación de metil 4-(1-hidroxi-4,4-bis((tosiloxi)metil)ciclohexil)benzoato



A una solución agitada de metil 4-iodobenzoato (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (10 ml) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (5,4 ml, 7,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 5 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución de (4-oxociclohexan-1,1-diil)bis(metilen)bis(4-metil bencensulfonato) (2,5 g, 5,4 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, *5*, 609-614) en THF (5 ml) se agregó por goteo. La mezcla se calentó hasta 5 °C y se agitó. Después de 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 25% de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,7 g, 2,8 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) 620 (M+H+17).

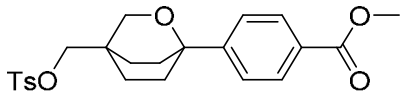
ETAPA B. Intermediario 194B. Preparación de ácido 4-(4-((tosiloxi)metil)-2-

oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



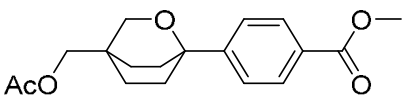
A una solución agitada de Intermediario 194A (2,7 g, 4,5 mmol) en THF (75 ml) se agregó NaOH en polvo (0,18 g, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó (pH ~2) con HCl 1,5 M (acuoso), y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,8 g, 4,3 mmol, 96 % de rendimiento) que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación o caracterización adicionales MS (ESI) 434 (M+H+17).

ETAPA C. Intermediario 194C. Preparación de metil 4-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 194B (1,8 g, 4,3 mmol) en DMF (20 ml) se agregó K_2CO_3 (1,2 g, 8,6 mmol). Después de agitar durante 10 min, se agregó iodometano (0,54 ml, 8,6 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró, y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 25 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,0 g, 2,0 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) 448 (M+H+17).

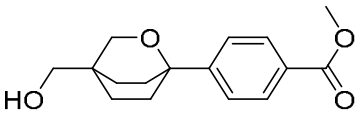
ETAPA D. Intermediario 194D. Preparación de metil 4-(4-(acetoximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 194C (0,90 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se agregó acetato de cesio (1,0 g, 5,2 mmol). Luego de agitar a 120 °C

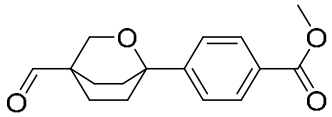
durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (660 mg, 1,6 mmol, 78 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H). MS (ESI) 319 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 194E. Preparación de metil 4-(4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 194D (660 mg, 2,1 mmol) en MeOH (7 ml) se agregó metóxido de sodio (45 mg, 0,21 mmol) (25 % p/v en MeOH). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (550 mg, 1,8 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (dd, *J* = 2.00, 5.20 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 4.80, 5.20 Hz, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 6H). MS (ESI) 277 (M+H).

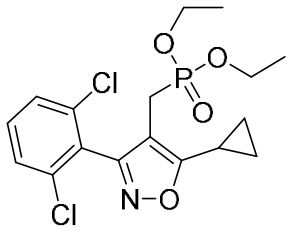
ETAPA F. Intermediario 194F. Preparación de metil 4-(4-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 194E (200 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 ml), se agregó DMP (460 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con de solución de $NaHCO_3$ al 10 % (acuoso) (2x25 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante

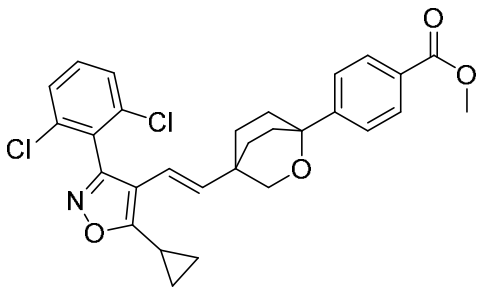
cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0% de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (170 mg, 0,47 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 6H). MS (ESI) 275 (M+H).

ETAPA G. Intermediario 194G. Preparación de dietil ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)fosfonato



Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (2,0 g, 5,8 mmol) en fosfito de trietilo (8 ml, 46 mmol) se agitó durante 2,5 h a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo crudo se agregaron hexanos (50 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío, la torta de filtro se lavó con hexanos (5 ml), y el producto sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,9 g, 4,7 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 2.89 (d, *J* = 20.40 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 10H). MS (ESI) 404 (M+H).

ETAPA H. Intermediario 194H. Preparación de metil (*E*)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



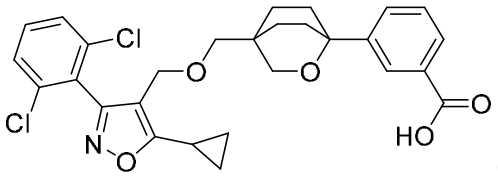
A una solución agitada de Intermediario 194G (88 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (0,23 ml, 0,23 mmol) (solución 1 M en THF) a –78 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta 0 °C y se agitó. Después de 30 min, la reacción se volvió a enfriar hasta –78 °C. A esta mezcla se agregó una solución de Intermediario 194F (40 mg, 0,15 mmol) disuelto en THF (0,5 ml). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 0,048 mmol, 33 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.09-2.04 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H). MS (ESI) 524 (M+H).

ETAPA I. EJEMPLO 194

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 194H cuando correspondiese: (11 mg, 0,022 mmol, 45 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.80 (br. s., 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 34. MS (ESI) 510 (M+H).

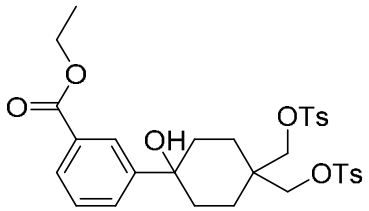
EJEMPLO 195

Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



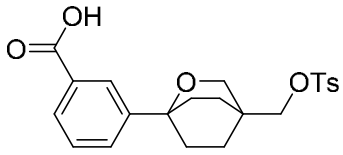
(195)

ETAPA A. Intermediario 195A. Preparación de (etil 3-(1-hidroxi-4,4-bis((tosiloxi)metil) ciclohexil)benzoato.



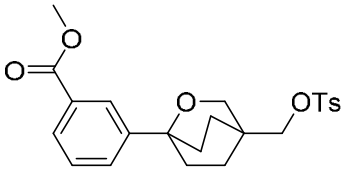
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194A, sustituyendo etil 3-iodobenzoato cuando correspondiese: (1,4 g, 2,1 mmol, 48 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 5H), 7.44-7.51 (m, 6H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 9H). MS (ESI) 634 (M+18).

ETAPA B. Intermediario 195B. Preparación de ácido 3-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo [2.2.2]octan-1-il)benzoico.



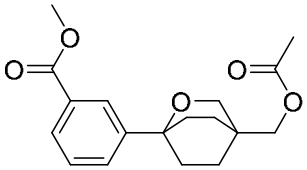
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194B, sustituyendo el Intermediario 195A cuando correspondiese: (0,7 g, 1,7 mmol, 87 % de rendimiento, aceite marrón) ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6: δ 12.89 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77-7.95 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H). MS (ESI) 434 (M+18).

ETAPA C. Intermediario 195C. Preparación de metil 3-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



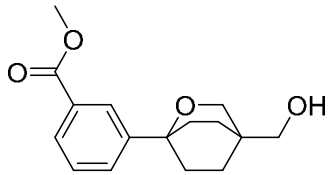
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194C, sustituyendo el Intermediario 195B cuando correspondiese: (820 mg, 1,9 mmol, 92 % de rendimiento, aceite amarillo pálido). ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6: δ 7.97-7.98 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 3.80-3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-2.09 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H). MS (ESI) 448 (M+18).

ETAPA D. Intermediario 195D. Preparación de metil 3-(4-(acetoximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194D, sustituyendo el Intermediario 195C cuando correspondiese: (450 mg, 1,4 mmol, 87 % de rendimiento). ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6: δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 7H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 336 (M+18).

ETAPA E. Intermediario 195E. Preparación de metil 3-(4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2] octan-1-il)benzoato.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E (Etapa D y E), sustituyendo el Intermediario 195D cuando correspondiese: (160 mg, 0,58 mmol, 61 % de rendimiento, cera

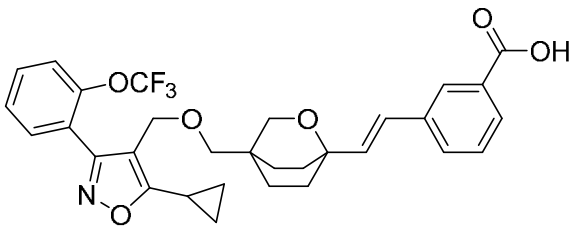
amarilla). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 5H), 3.16 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H). MS (ESI) 294 (M+18).

ETAPA F. EJEMPLO 195

A una solución agitada de Intermediario 195E (45 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó hidruro de sodio (9,8 mg, 0,24 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 a 5 °C. Luego de agitar a esta temperatura durante 10 min, se agregó 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol (68 mg, 0,20 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se concentró, se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con HCl 1,5 M (acuoso) (0,5 ml), y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 10-45 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título: (2,0 mg, 3,8 µmol, 2 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62- 7.47 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 4H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 47. MS (ESI) 530 (M+2).

EJEMPLO 197

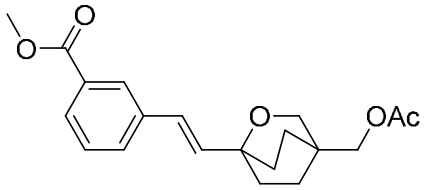
Ácido (*E*)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il) metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico



(197)

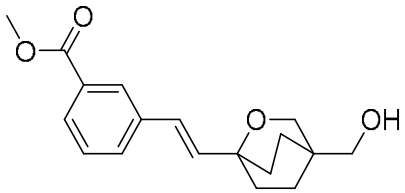
ETAPA A. Intermediario 197A. Preparación de (*E*)-etil 3-(2-(4-(acetoximetil)-2-

oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoato



A una solución agitada de (1-vinil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato (60 mg, 0,19 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett*., 2014, *5*, 609-614) en DMF (2 ml) se agregaron etil 3-bromobenzoato (47 mg, 0,21 mmol), acetato de potasio (46 mg, 0,47 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (60 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, después de lo cual se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (22 mg, 0,019 mmol). El vial se selló y la mezcla se agitó a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 40 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,13 mmol, 71 % de rendimiento, semisólido incoloro). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.20 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 16.20 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.07-1.61 (m, 6H), 1.40-1.26 (m, 4H). MS (ESI) 359 (M+H).

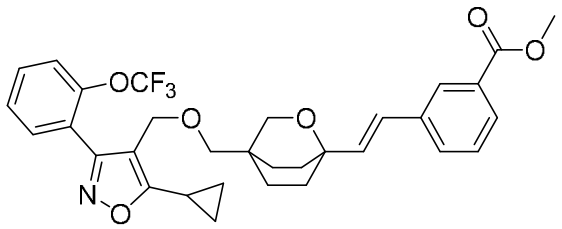
ETAPA B. Intermediario 197B. Preparación de (*E*)-metil 3-(2-(4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E (Etapa D y E), sustituyendo el Intermediario 197A cuando correspondiese: (30 mg, 0,063 mmol, 57 % de rendimiento) como un semisólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* =

16.00 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 4H). MS (ESI) 303 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 197C. Preparación de (*E*)-metil 3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)benzoato



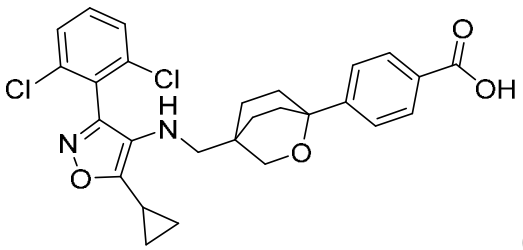
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 193N comenzando con Intermediario 197B y sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2trifluorometoxifenil)isoxazol cuando correspondiese: (40 mg, 0,050 mmol, 30 % de rendimiento) como un semisólido incoloro. MS (ESI) 584 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 197

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 197C cuando correspondiese: (7,2 mg, 0,013 mmol, 21 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 90. MS (ESI) 570 (M+H).

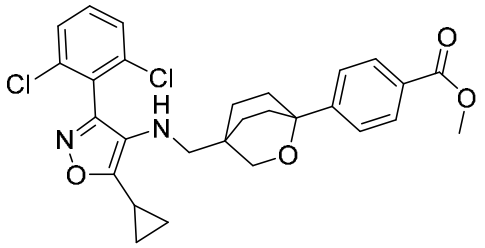
EJEMPLO 203

Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



(203

ETAPA A. Intermediario 203A. Preparación de metil 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 166C (0,098 g, 0,37 mmol) e Intermediario 194F (0,1 g, 0,37 mmol) en MeOH (3 ml) se agregó AcOH (0,042 ml, 0,73 mmol) y luego tamices moleculares 4 Å (10 mg). Luego de agitar a 60 °C durante 18 h, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó cianoborohidruro de sodio (0,046 g, 0,73 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 25-90 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg, 0,21 mol, 59 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H),1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).

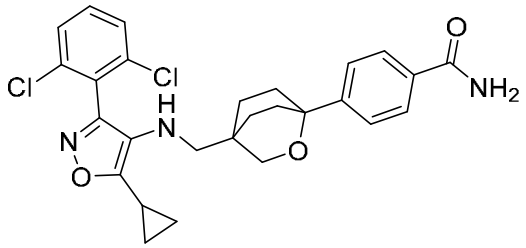
ETAPA B. EJEMPLO 203

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 203A cuando correspondiese: (100 mg, 0,2 mmol, 95 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.78 (br. s., 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.53

(m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).

EJEMPLO 208

4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzamida

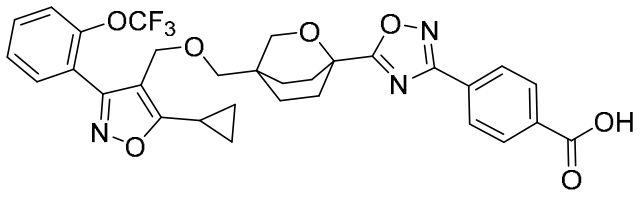


(208)

A una solución agitada de Ejemplo 203 (30 mg, 0,058 mmol) en DMF (2 ml) se agregó NH_4Cl (9,4 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,024 ml, 0,18 mmol). A esta mezcla se agregó BOP (28 mg, 0,064 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,7 mg, 5,3 µmol, 9 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 3.76 (t, *J*=7.5 Hz,1H), 3.57 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.05 (m, 2H), 1.04-0.89 (m, 2H). 2H estaban enterrados bajo el pico de solvente. FXR EC_{50} (nM) = 710. MS (ESI) 512 (M+H).

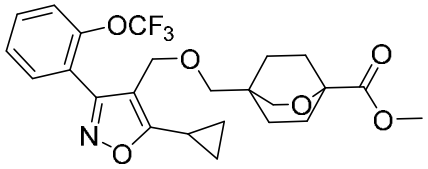
EJEMPLO 209

Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



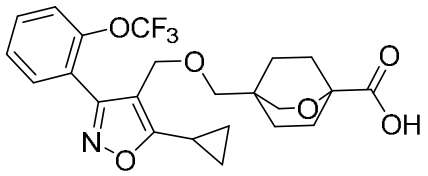
(209)

ETAPA A. Intermediario 209A. Preparación de metil 4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 193N, sustituyendo el Intermediario 193G y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol cuando correspondiese (70 mg, 0,13 mmol, 26 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.52 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H). MS (ESI) 482 (M+H).

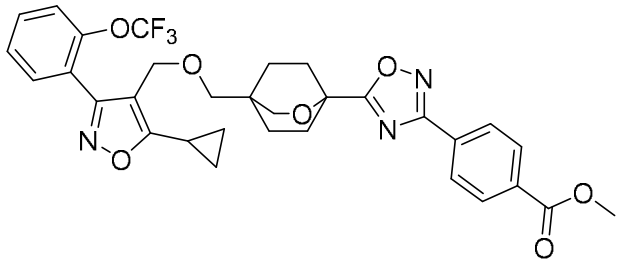
ETAPA B. Intermediario 209B. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 209A cuando correspondiese: (60 mg, 0,11 mmol, 73 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.14-1.06 (m, 4H). MS (ESI) 468 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 209C. Preparación de metil 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



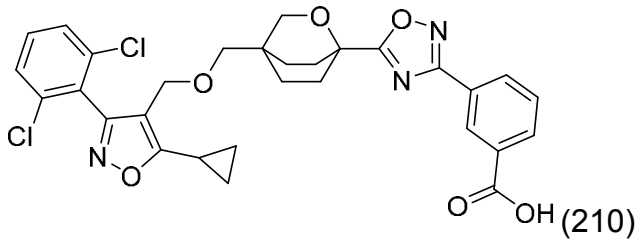
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 193 (Etapa M), comenzando con Intermediario 209B y sustituyendo metil 4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato cuando correspondiese. MS (ESI) 626 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 209

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 209C cuando correspondiese: (3,6 mg, 5,6 µmol, 14 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.60 -7.49 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.65-1.38 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 470. MS (ESI) 612 (M+H).

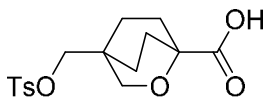
EJEMPLO 210

Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



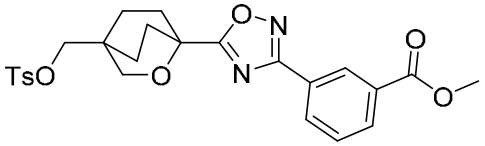
(210)

ETAPA A. Intermediario 210A. Preparación de ácido 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico



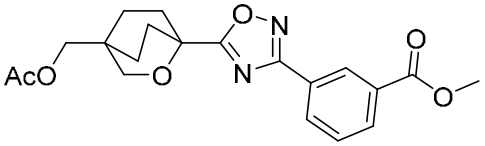
A una solución agitada de (1-vinil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metil bencensulfonato (0,46 g, 1,4 mmol) (Singh, S.B. et al. *ACS Med. Chem. Lett*., 2014, *5*, 609-614) en tetracloruro de carbono (10 ml) y MeCN (10 ml) se agregaron periodato de sodio (1,2 g, 5,7 mmol) en agua (15 ml) y luego cloruro de rutenio(III) hidrato (0,016 g, 0,071 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto del título (0,42 g, 1,2 mmol, 80 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 4H). MS (ESI) 358 (M+H+17).

ETAPA B. Intermediario 210B. Preparación de metil 3-(5-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 1A, sustituyendo el Intermediario 210A cuando correspondiese: (50 mg, 0,085 mmol, 7 % de rendimiento, semisólido marrón). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 4H). MS (ESI) 499 (M+H).

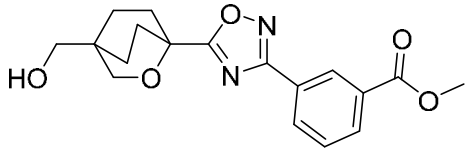
ETAPA C. Intermediario 210C. Preparación de metil 3-(5-(4-(acetoximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194D, sustituyendo el Intermediario 210B cuando correspondiese: (25 mg, 0,060 mmol, 60 % de rendimiento, semisólido marrón). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 2H), 7.77-7.73

(m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 387 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 210D. Preparación de metil 3-(5-(4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



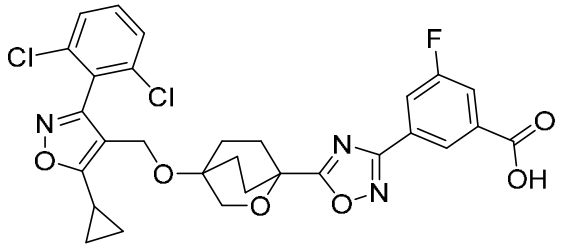
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E, usando Intermediario 210C cuando correspondiese (20 mg, 0,048 mmol, 93 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 4H). MS (ESI) 345 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 210

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 193 (Etapa N y O), sustituyendo el Intermediario 210D cuando correspondiese: (6,1 mg, 10,0 µmol, 41 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 596 (M+H).

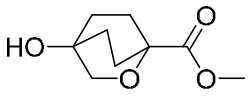
EJEMPLO 219

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico



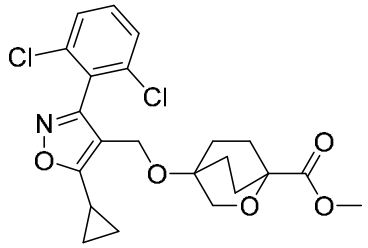
(219)

ETAPA A. Intermediario 219A. Preparación de metil 4-hidroxi-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



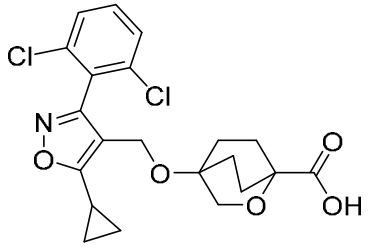
A una solución agitada de Intermediario 193L (60 mg, 0,348 mmol) en DMF (2 ml) se agregó K_2CO_3 (72,2 mg, 0,523 mmol) y luego iodometano (0,033 ml, 0,523 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto del título (65 mg, 0,25 mmol, 72 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.82 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H). MS (ESI) 187 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 219B. Preparación de metil 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 193N, sustituyendo el Intermediario 219A cuando correspondiese: (55 mg, 0,12 mmol, 26 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.57 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H). MS (ESI) 452 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 219C. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 219B

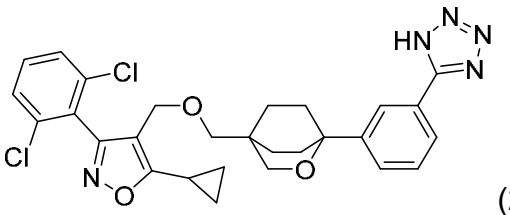
cuando correspondiese: (45 mg, 0,10 mmol, 92 % de rendimiento). MS (ESI) 438 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 219

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 219C y metil (*Z*)-3-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato: (1,0 mg, 1,7 µmol, 7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 600 (M+H).

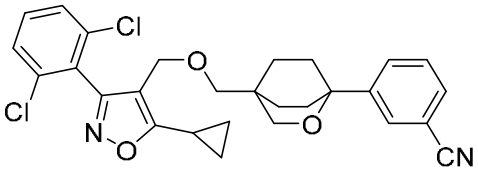
EJEMPLO 220

4-(((1-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



(220)

ETAPA A. Intermediario 220A. Preparación de 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, sustituyendo Ejemplo 195 cuando correspondiese: (25 mg, 0,049 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI) 509 (M+H).

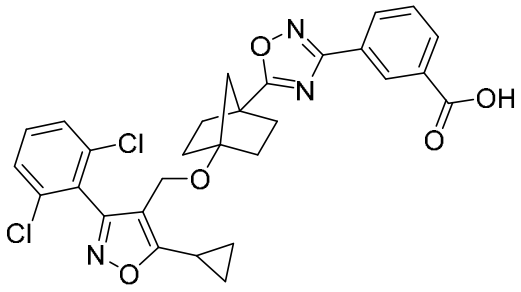
ETAPA B. EJEMPLO 220

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 8 (Etapa B), sustituyendo el Intermediario 220A cuando correspondiese: (2,8 mg, 5,0 µmol, 10 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.37-

2.26 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 870. MS (ESI) 552 (M+H).

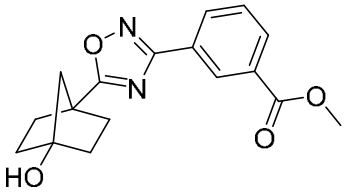
EJEMPLO 221

Ácido 3-(5-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



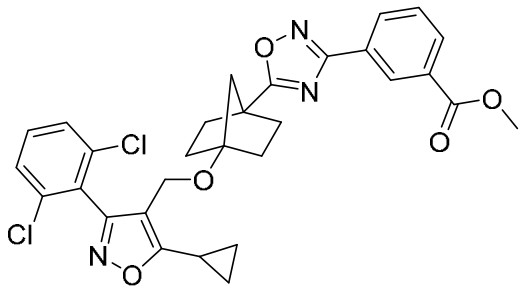
(221)

ETAPA A. Intermediario 221A. Preparación de metil 3-(5-((1r,4r)-4-hidroxibiciclo[2.2.1] heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 151A, sustituyendo ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico (Brydon, B. et al. WO2012/145569) cuando correspondiese: (0,030 g, 34 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.53 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H),7.73 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H),1.98-1.62 (m, 8H). MS (ESI) 314 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 221B. Preparación de metil 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoato



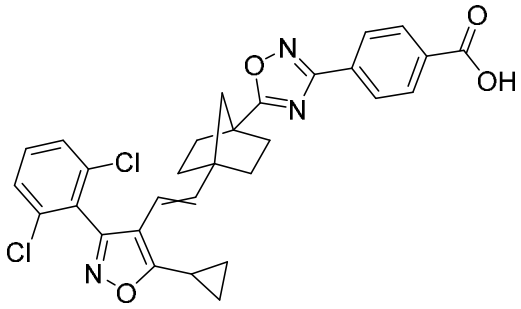
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 151B, sustituyendo el Intermediario 221A cuando correspondiese: (0,020 g, 36 % de rendimiento, sólido amarillo pálido). MS (ESI) 580 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 221

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 221B cuando correspondiese: (7,7 mg, 25 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.35-2.32 (s, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 566 (M+H).

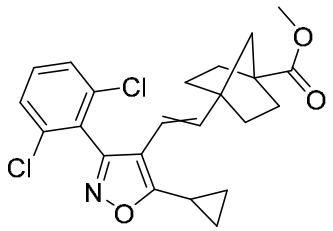
EJEMPLO 226

Ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



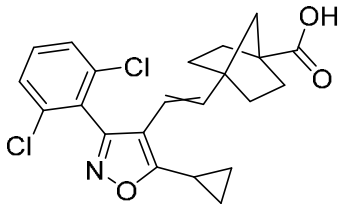
(226)

ETAPA A. Intermediario 226A. Preparación de metil 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato



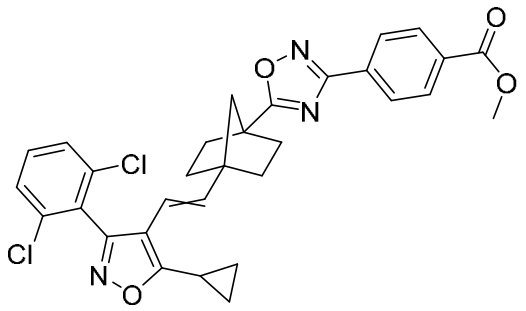
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159D, sustituyendo metil 4-formilbiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428) cuando correspondiese: (0,18 g, 0,42 mmol, 54 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.61 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H). MS (ESI) 432 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 226B. Preparación de ácido (1r,4r)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159E, sustituyendo el Intermediario 226A cuando correspondiese: (0,090 g, 0,22 mmol, 58 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (br s, 1H), 7.78-7.51 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H). MS (ESI) 418 (M+H). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *trans*/*cis* en una relación de 7:3. La relación se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos.

ETAPA C. Intermediario 226C. Preparación de metil 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



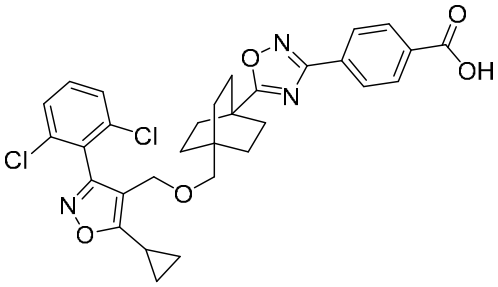
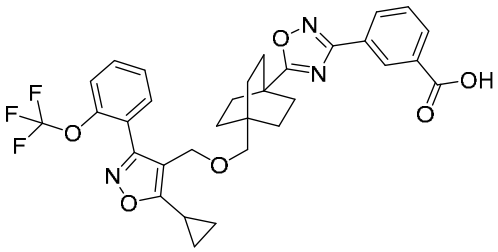
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159F, sustituyendo el Intermediario 226B cuando correspondiese: (3,0 mg, 5,2 μmol, 22 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *trans*/*cis* en una relación de 5:1. La relación se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos.

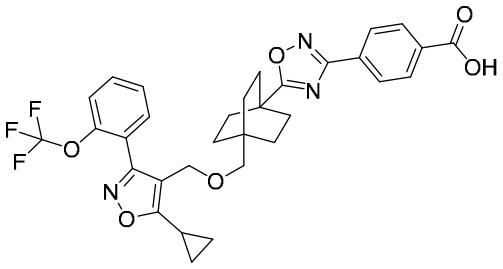
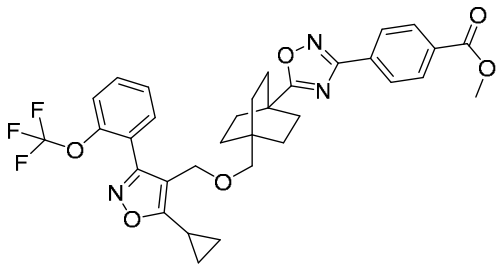
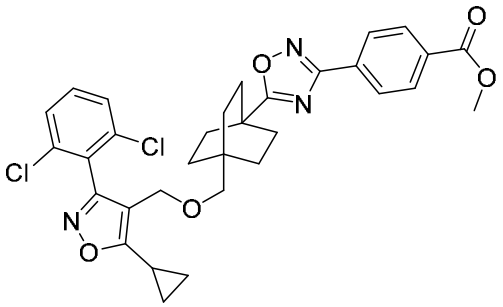
ETAPA D. EJEMPLO 226

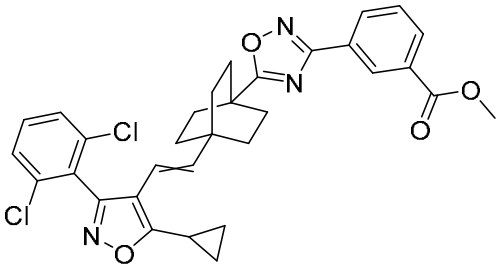
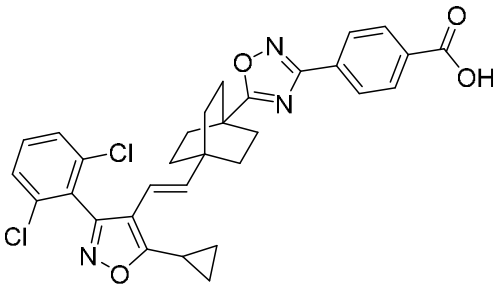
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 226C cuando correspondiese: (1,8 mg, 3,1 μmol, 5 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-7.96 (m, 4H), 7.75-7.49 (m, 3H), 6.21 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.50 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 420. MS (ESI) 562 (M+H). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *trans*/*cis* en una relación de 4:1. La relación se determinó mediante ^{1}H RMN con base en integración de protones característicos.

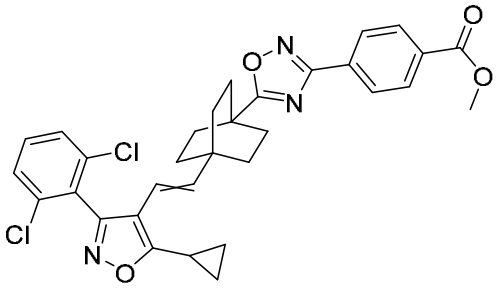
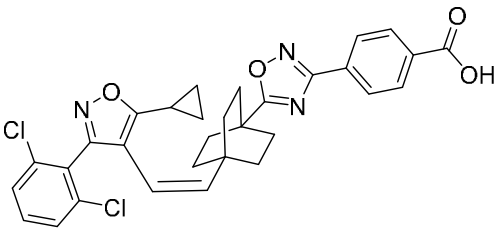
Los siguientes ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

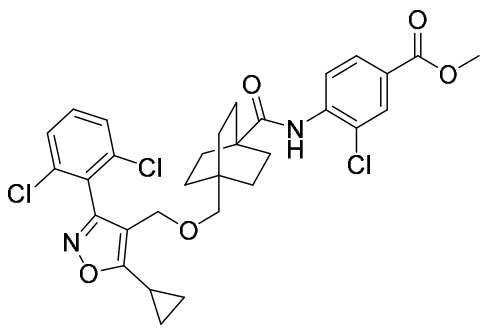
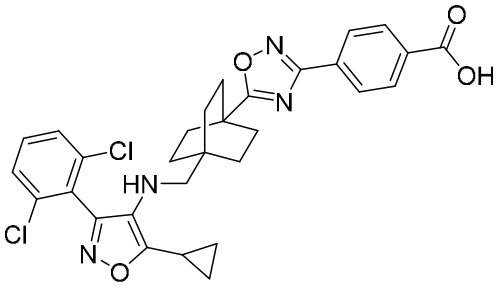
Tabla 4

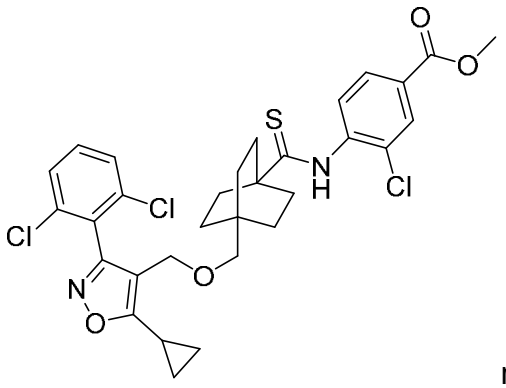
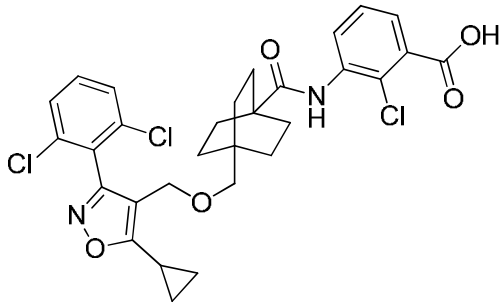
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
152	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 151
153	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H),2.99 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-0.99 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 151

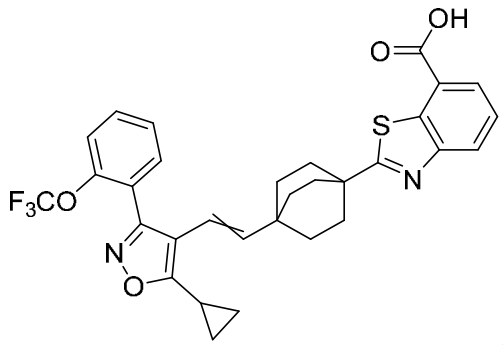
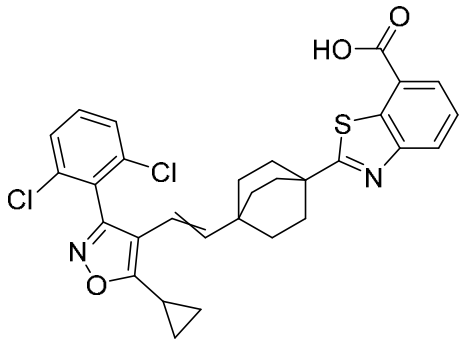
154	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il) metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 4H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 610 (M+H)	Ej. 151
155	 Metil 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil) isoxazol-4-il)metoxi) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59 -7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 151
156	 metil 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metoxi) metil)biciclo [2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.01 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H).	Ej. 151

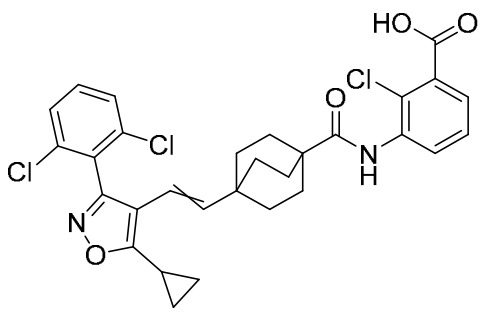
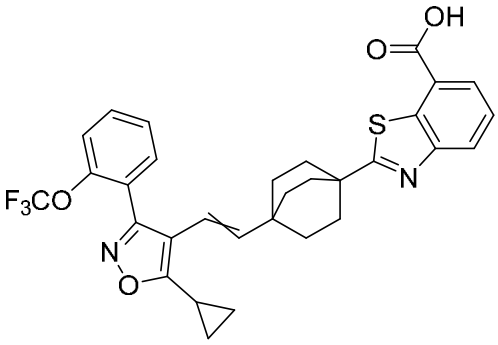
	oxadiazol-3-il)benzoato	FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI). 608 (M+H).	
158	 Metil 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 159
160	 Ácido (*E*)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.3 (br s, 1H), 8.09 (s, 4H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 51. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantemente isómero *trans* (Ver Ejemplo 164)	Ej. 159

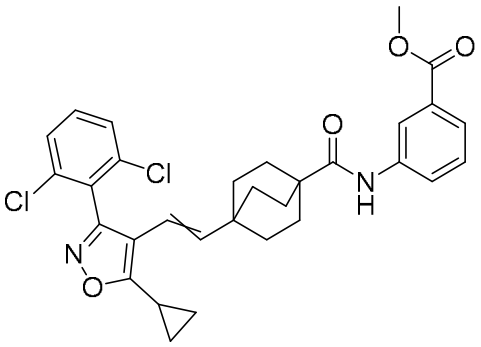
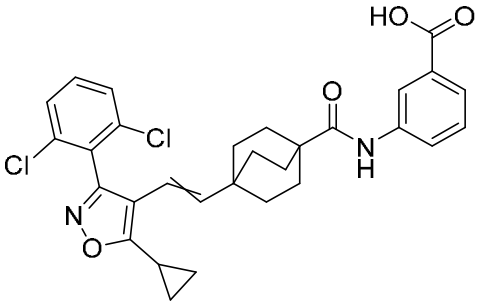
161	 Metil 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.76-7.49 (m, 3H), 6.05 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.62-1.36 (m,6H), 1.24-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 950. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 159
164	 Ácido (*Z*)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 4H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantemente isómero *cis* (Ver Ejemplo 160)	Ej. 159

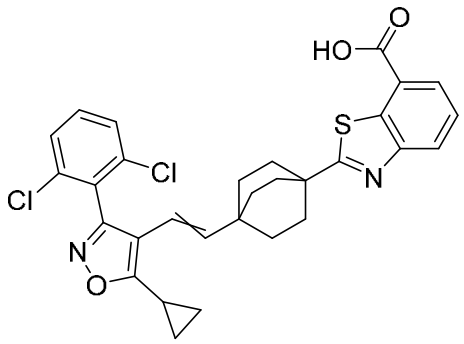
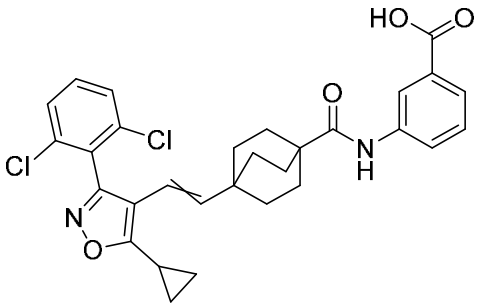
165	 Metil 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato.	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz,1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ej. 170
167	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-7.97 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 530. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 166

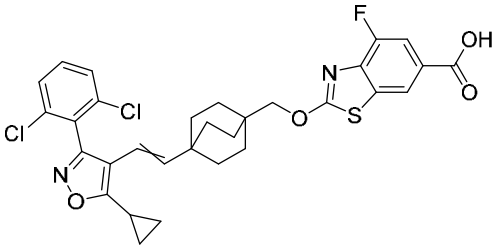
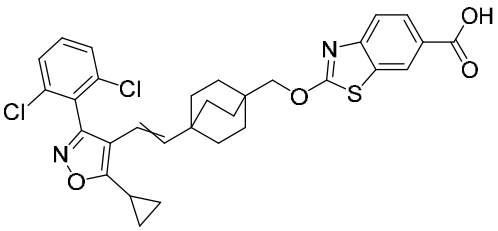
169	 metil 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoato	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ej. 168
173	 Ácido 2-cloro-3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.92 (s, 2H),2.32-2.26 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 603 (M+H).	Ej. 170

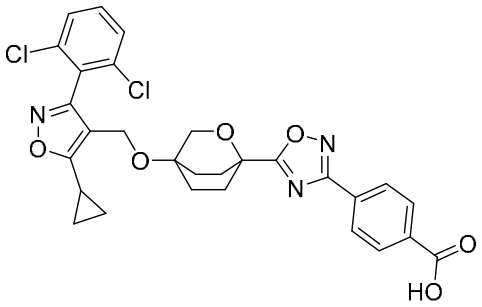
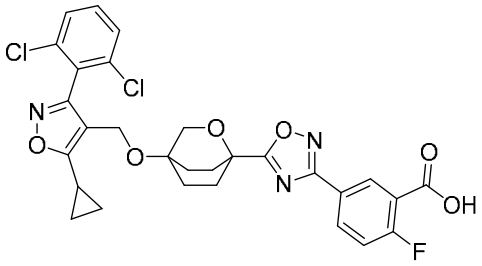
183	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 5H), 5.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 581 (M+H). relación *trans*/*cis* 3:1	Ej. 182
184	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.02-7.82 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 565 (M+H).	Ej. 182

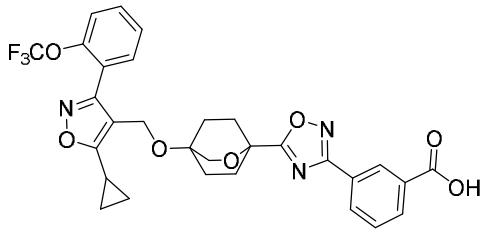
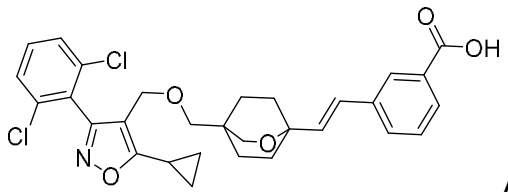
185	 Ácido 2-cloro-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 6H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 585 (M+H).	Ej. 170
186	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 5H), 5.93 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS (ESI) 581 (M+H). relación *trans*/*cis* 1:6	Ej. 182

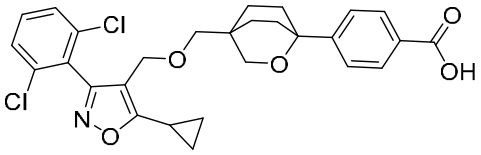
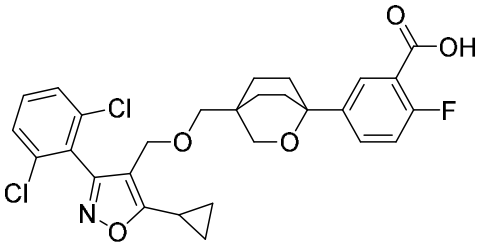
187	 metil 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.17-1.07(m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3000. MS (ESI) 565 (M+H). relación *trans*/*cis* 6:1	Ej. 170
188	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 551 (M+H). relación *trans*/*cis* 6:1	Ej. 170

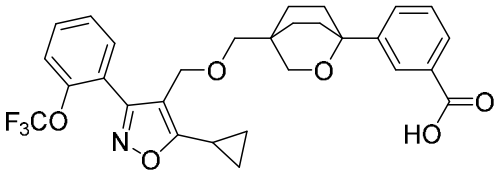
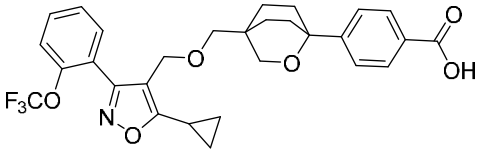
189	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.81 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 565 (M+H). relación *trans*/*cis* 1:2	Ej. 182
190	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 553 (M+H). relación *trans*/*cis* 1:9	Ej. 170

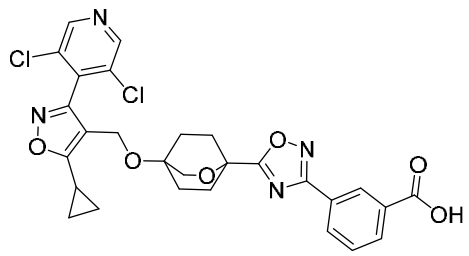
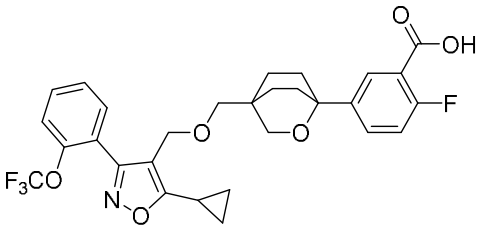
191	 Ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 58. MS (ESI) 613 (M+H). relación *trans*/*cis* 4:1	Ej. 176
192	 Ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 6H), 1.35-1.32 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 72. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 176

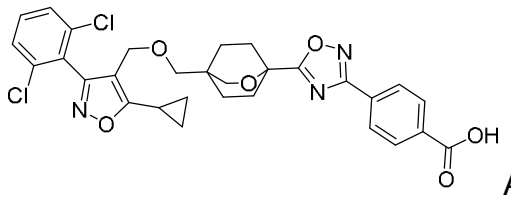
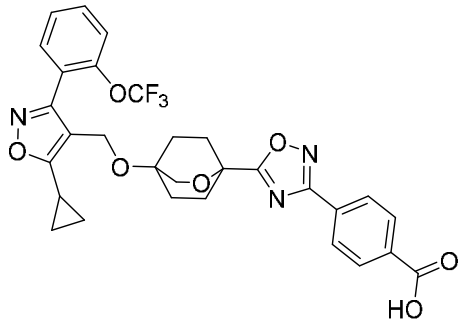
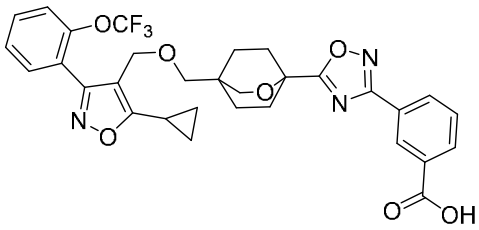
196	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.10 (s, 4H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55 (td, *J*=10.0, 3.8 Hz, 2H), 1.22-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 83. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 193
198	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, *J* =7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.84 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 98. MS (ESI) 600 (M+H).	Ej. 193

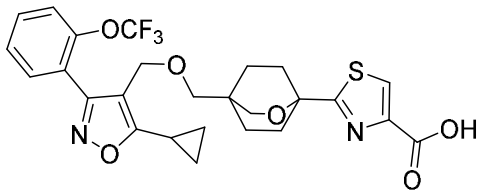
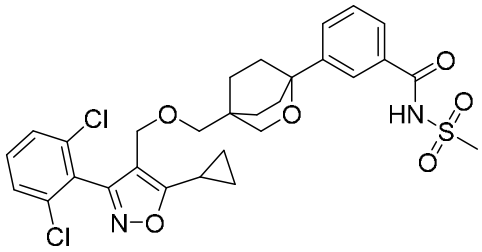
199	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 193
200	 Ácido (*E*)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 6.50 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 197

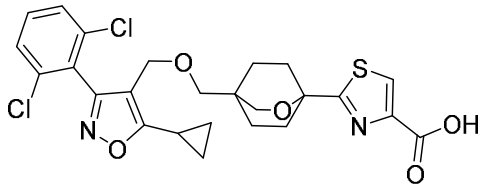
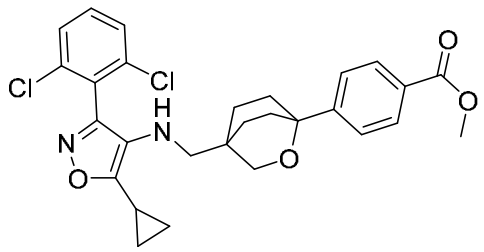
201	 Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.79 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 4H), 1.22-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 528 (M+H).	Ej. 195
202	 Ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.18 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.37 -2.27 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 546 (M+H).	Ej. 195

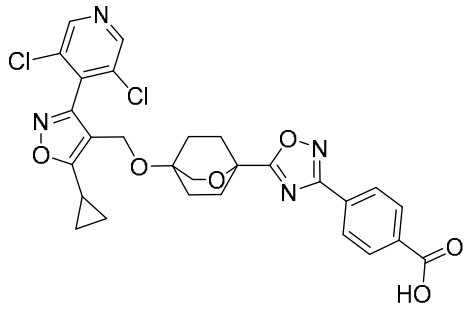
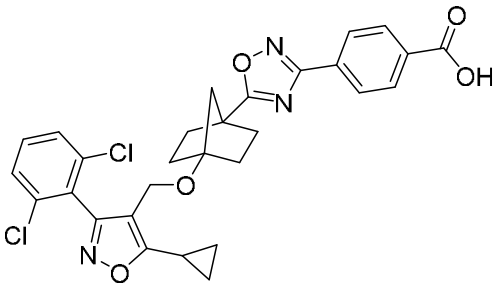
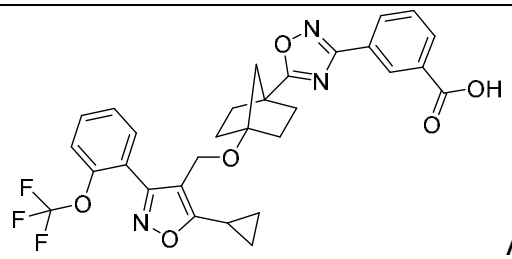
204	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.62(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 4.31 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=5.4 Hz, 2H),1.56-1.36 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 440. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 195
205	 Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 450. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 195

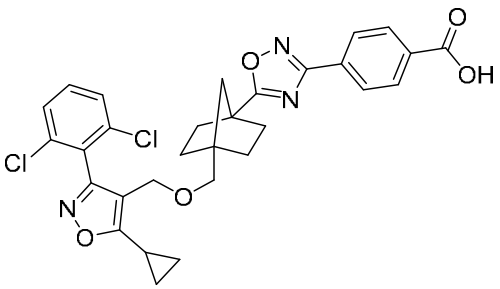
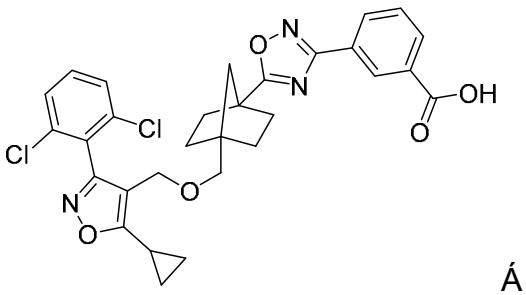
206	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.13 -1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 193
207	 Ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H).). FXR EC_{50} (nM) = 570. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 195

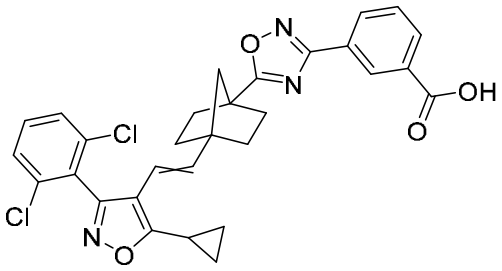
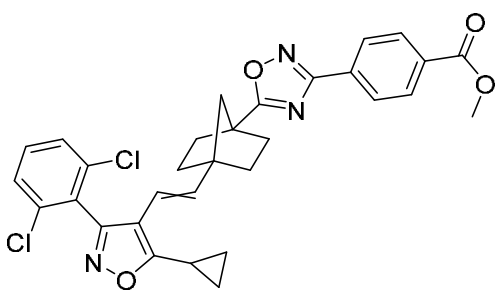
211	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-7.93 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H),4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.28-2.3 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 980. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 209
212	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.22 (td, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.79 -1.61 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 193
213	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H),	Ej. 209

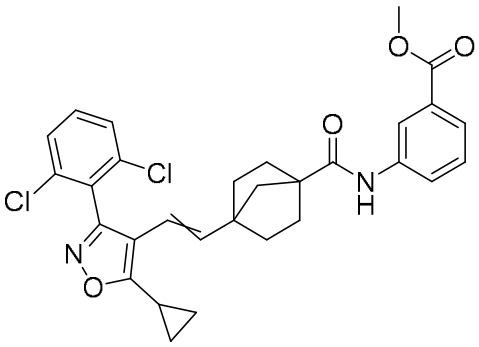
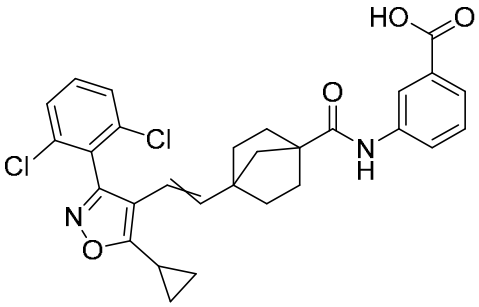
	il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	3.06 (s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 612 (M+H).	
214	 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H),1.87-1.82 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 551 (M+H).	Ej. 162
215	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.74 (d,	Ej. 3

		J=10.0 Hz, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 605 (M+H).	
216	 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 535 (M+H).	Ej. 162
217	 metil 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabiciclo [2.2.2]octan-1-il)benzoato	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H),1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC_{50}	Ej. 203

		(nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).	
218	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.86 (s, 2H), 8.10 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.23 -1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 193
222	 Ácido 4-(5-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.77-1.73 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 710. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 221
223	 Á	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60-7.52 (m,	Ej. 221

	cido 3-(5-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	3H), 4.36 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.61 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4700. MS (ESI) 581 (M+H).	
224	 Ácido 4-(5-((1r,4r)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.32 (s,2H), 3.39 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H),1.33-1.21 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 151
225	 Ácido 3-(5-((1r,4r)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.89(s, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.54 (s,	Ej. 151

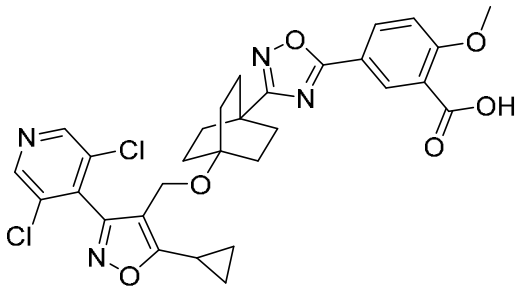
		4H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.20-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 310. MS (ESI) 580 (M+H).	
227	 Ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 6.22 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.15-1.5 (m, 11H) 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 5100. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 226
228	 metil 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H).	Ej. 226

229	 metil 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoato	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3600. MS (ESI) 551 (M+H). relación *trans*/*cis* 4:1	Ej. 170
230	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.23 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.51 (m, 4H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 170

		890. MS (ESI) 537 (M+H). relación *trans*/*cis* 5:1	

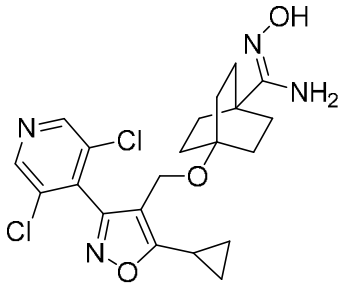
EJEMPLO 234

Ácido 5-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metoxibenzoico



(234)

ETAPA A. Intermediario 234A. Preparación de (*Z*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N'*-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 70A, usando Intermediario 69B como material de inicio: (23 mg, 0,051 mmol, 71 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

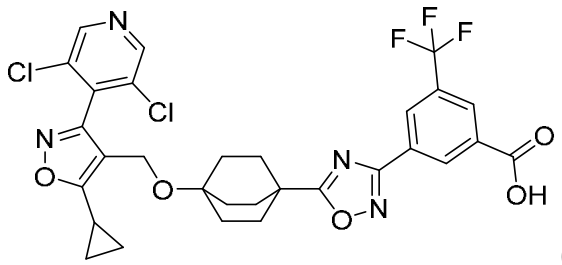
ETAPA B. EJEMPLO 234

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 234A y ácido 4-metoxi-3-(metoxicarbonil)benzoico: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.82 (s, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 611 (M+H).

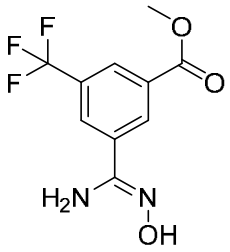
EJEMPLO 235

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico



(235)

ETAPA A. Intermediario 235A. Preparación de metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-5-(trifluorometil)benzoato



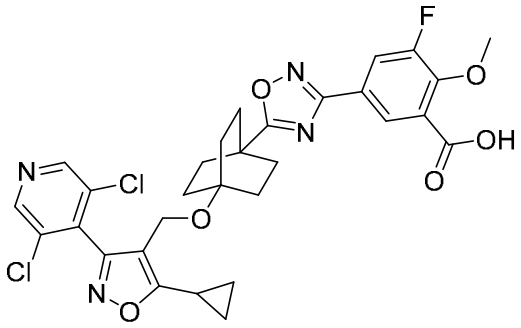
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 3-ciano-5-(trifluorometil)benzoato como material de inicio: (60 mg, 0,23 mmol, 97 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 235

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 235A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, *J* = 3.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 25. MS (ESI) 649 (M+H).

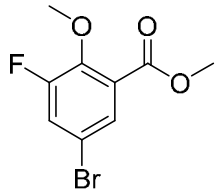
EJEMPLO 238

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluoro-2-metoxibenzoico



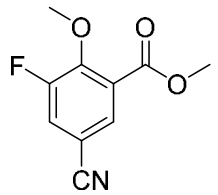
(238)

ETAPA A. Intermediario 238A. Preparación de metil 5-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzoato



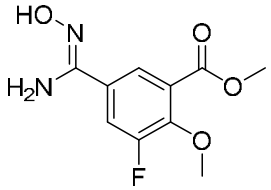
A una solución a 0 °C de ácido 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzoico (0,50 g, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 11 mmol) en DMF (12 ml) se agregó iodometano (0,40 ml, 6,4 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en anhidro Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 12 min; 0 % de B a 25 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,48 g, 1,8 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.69 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 238B. Preparación de metil 5-ciano-3-fluoro-2-metoxibenzoato



Una mezcla de Intermediario 238A (50 mg, 0,19 mmol) y cianuro de cobre(I) (21 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 120 °C en un vial de reacción sellado. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en anhidro Na_2SO_4, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 10 min; 0 % de B a 15 % de B; velocidad de flujo = 30 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 0,049 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 238C. Preparación de metil (*Z*)-3-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 238B como material de inicio: (11,9 mg, 0,049 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) 243 (M+H).

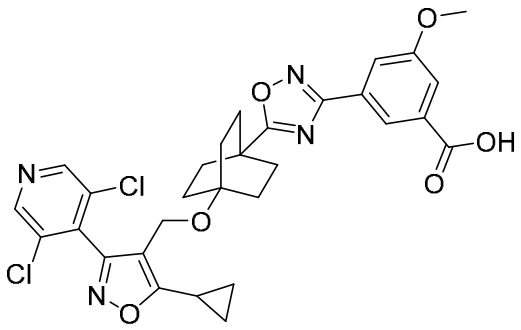
ETAPA D. EJEMPLO 238

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 238C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67-13.29 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H),

1.15 (dt, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 21. MS (ESI) 629 (M+H).

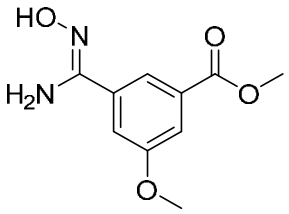
EJEMPLO 239

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico



(239)

ETAPA A. Intermediario 239A. Preparación de metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxibenzoato



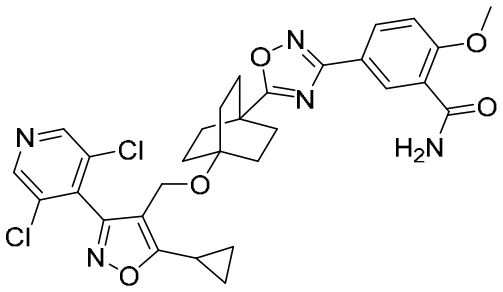
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 3-ciano-5-metoxibenzoato (Wensbo, D. et. al. WO 2004/014902) como material de inicio: (0,23 g, 1,0 mmol, 79 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 239

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 239A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (br d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 611 (M+H).

EJEMPLO 240

5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzamida

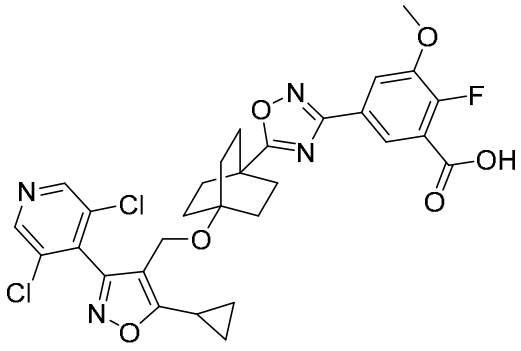


(240)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A (Etapa 1 y 2), usando Ejemplo 69 como material de inicio: (5,2 mg, 8,5 µmol, 21 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.20 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 7H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 610 (M+H).

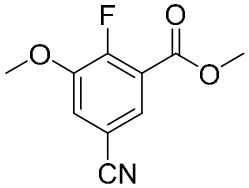
EJEMPLO 241

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



(241)

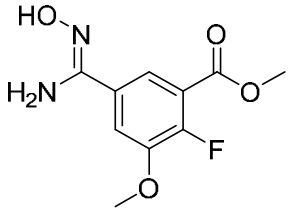
ETAPA A. Intermediario 241A. Preparación de metil 5-ciano-2-fluoro-3-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

para la síntesis del Intermediario 238B, usando metil 5-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoato como material de inicio: (25 mg, 0,12 mmol, 32 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 241B. Preparación de metil (*Z*)-2-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxibenzoato



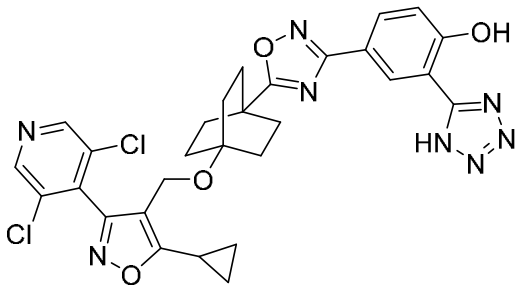
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 241A como material de inicio: (29 mg, 0,12 mmol, 98 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 241

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 241B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.92 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.74 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 629 (M+H).

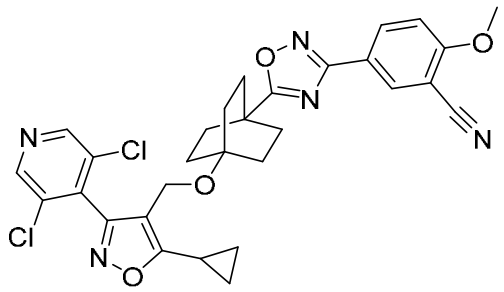
EJEMPLO 242

4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)fenol



(242)

ETAPA A. Intermediario 242A. Preparación de 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, usando Ejemplo 69 como material de inicio: (9,1 mg, 0,015 mmol, 38 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.63 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.09 (dt, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 7H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

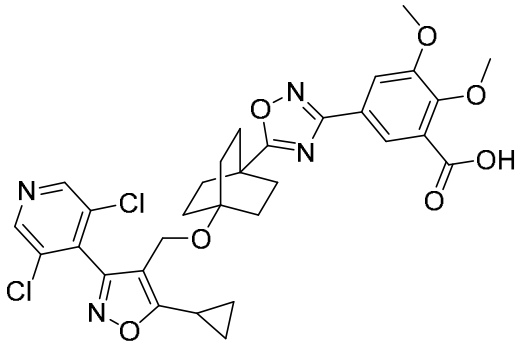
ETAPA B. EJEMPLO 242

Una solución de Intermediario 242A (9,1 mg, 0,015 mmol), azida de sodio (6,0 mg, 0,092 mmol) y NH_4Cl (4,9 mg, 0,092 mmol) en NMP (0,15 ml) se agitó a 120 °C en un vial de reacción sellado. Después de 18 h, azida de sodio (5,99 mg, 0,092 mmol) y NH_4Cl (4,9 mg, 0,092 mmol) adicionales se agregaron y la agitación continuó a 120 °C. Luego de18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm; solvente B = 90 %/10 % MeOH:H_2O con 0,1 % de TFA, solvente A = 10 %/90 % MeOH:H_2O con 0,1 % TFA; gradiente de 15 % a 100 % de solvente B durante 10 minutos luego un mantemiento de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 ml/min). La fracción pura se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3,4 mg, 5,4 µmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H),

1.17-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 621 (M+H).

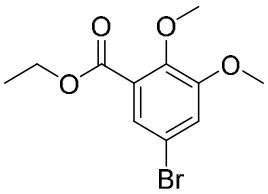
EJEMPLO 243

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dimetoxibenzoico



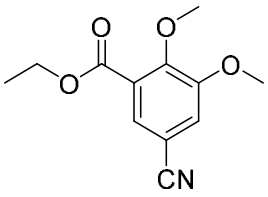
(243)

ETAPA A. Intermediario 243A. Preparación de etil 5-bromo-2,3-dimetoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 64A, usando ácido 5-bromo-2,3-dimetoxibenzoico como material de inicio: (0,53 g, 1,9 mmol, 96 % de rendimiento, aceite amarillo). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 291 (M+H).

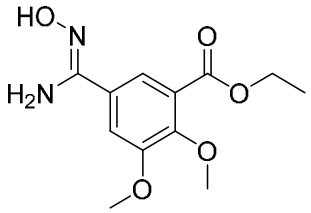
ETAPA B. Intermediario 243B. Preparación de etil 5-ciano-2,3-dimetoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando Intermediario 243A como material de inicio: (57 mg, 0,24 mmol, 71 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.40

(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 236 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 243C. Preparación de etil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dimetoxibenzoato



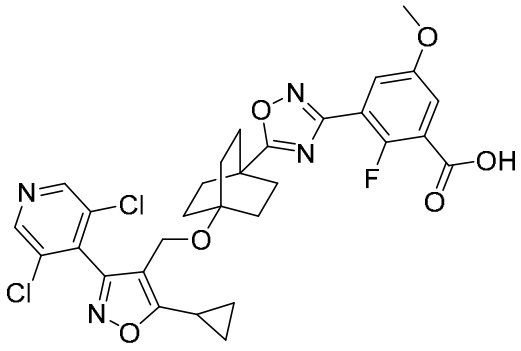
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 243B como material de inicio: (64 mg, 0,24 mmol, 99 % de rendimiento, sólido blancuzco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 269 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 243

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 243C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 641 (M+H).

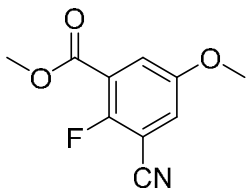
EJEMPLO 244

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzoico



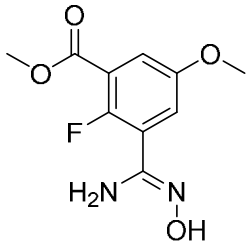
(244)

ETAPA A. Intermediario 244A. Preparación de metil 3-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando metil 3-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzoato (Lu, L. et. al. WO 2016/134320) como material de inicio: (74 mg, 0,35 mmol, 70 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 244B. Preparación de metil (*Z*)-2-fluoro-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxibenzoato



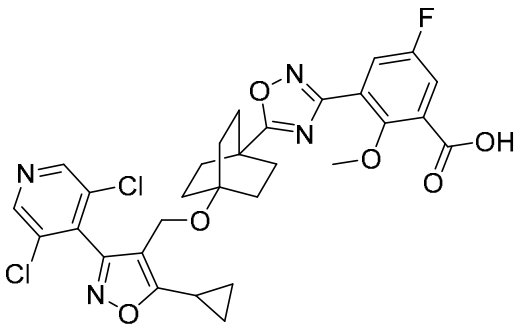
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 244A como material de inicio: (67 mg, 0,28 mmol, 81 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.0, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 244

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 244B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.30 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 629 (M+H).

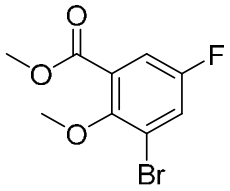
EJEMPLO 245

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico



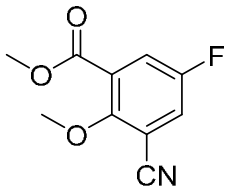
(245)

ETAPA A. Intermediario 245A. Preparación de metil 3-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato



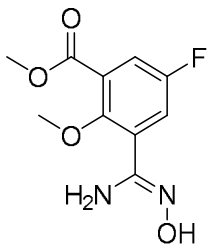
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238A, usando ácido 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoico (Xu, R., et. al. *J. Med.Chem*. 2010, *53*, 7035) como material de inicio: (0,16 g, 0,60 mmol, 56 % de rendimiento, aceite amarillo). ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 7.64 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 245B. Preparación de metil 3-ciano-5-fluoro-2-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando Intermediario 245A como material de inicio: (84 mg, 0,12 mmol, 68 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 245C. Preparación de metil (*Z*)-5-fluoro-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoato



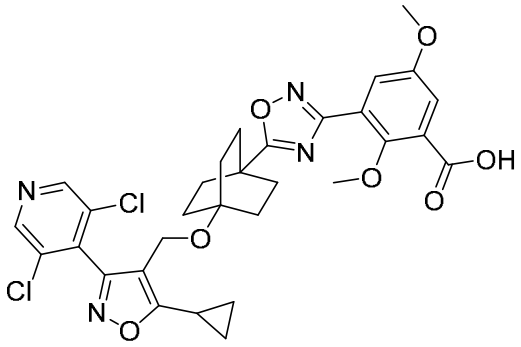
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 245B como material de inicio: (88 mg, 0,36 mmol, 92 % de rendimiento, aceite amarillo claro). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71-9.61 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 245

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 245C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 6H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 46. MS (ESI) 629 (M+H).

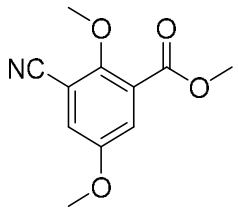
EJEMPLO 246

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,5-dimetoxibenzoico



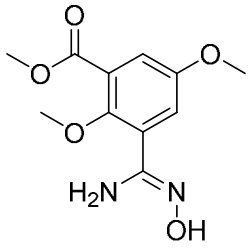
(246)

ETAPA A. Intermediario 246A. Preparación de metil 3-ciano-2,5-dimetoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando metil 3-bromo-2,5-dimetoxibenzoato (Miller, C.P. et. al. US 2006/0004087) como material de inicio: (38 mg, 0,17 mmol, 77 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). MS (ESI) 222 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 246B. Preparación de metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2,5-dimetoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 246A como material de inicio: (40 mg, 0,16 mmol, 94 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). MS (ESI) 255 (M+H).

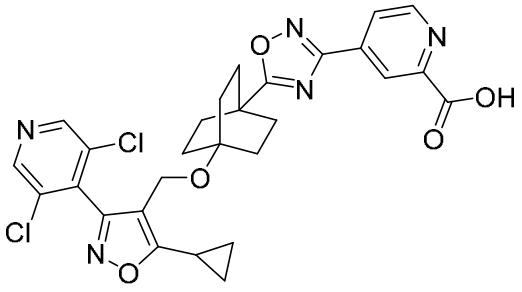
ETAPA C. EJEMPLO 246

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 246B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.16 (dt, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 90. MS (ESI) 641 (M+H).

EJEMPLO 249

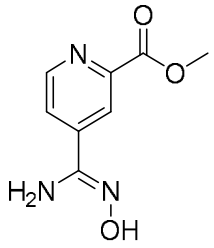
Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)

biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



(249)

ETAPA A. Intermediario 249A. Preparación de metil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) picolinato



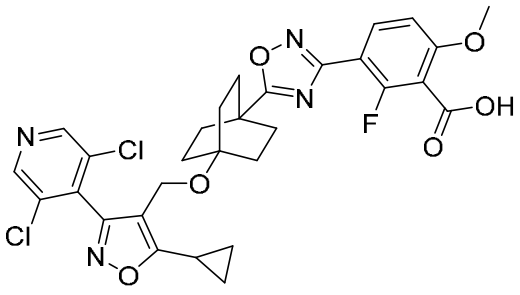
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 4-cianopicolinato como material de inicio: (7,1 mg, 0.036 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 249

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 249A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 240. MS (ESI) 582 (M+H).

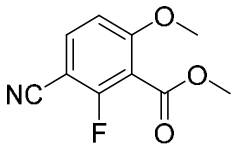
EJEMPLO 250

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico



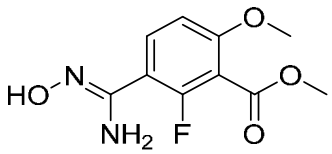
(250)

ETAPA A. Intermediario 250A. Preparación de metil 3-ciano-2-fluoro-6-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando metil 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato como material de inicio: (56 mg, 0,27 mmol, 57 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (dd, *J* = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 250B. Preparación de metil (*Z*)-2-fluoro-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-6-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 250A como material de inicio: (63 mg, 0,26 mmol, 100 % de rendimiento, sólido amarillo). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H). MS (ESI) 243 (M+H).

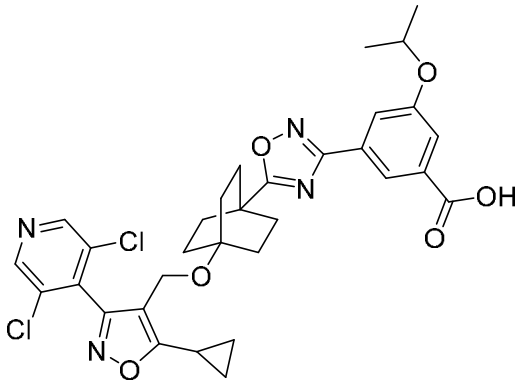
ETAPA C. EJEMPLO 250

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 250B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br s, 2H), 7.89 (br t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37-2.21

(m, 1H), 2.00-1.88 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 730. MS (ESI) 629 (M+H).

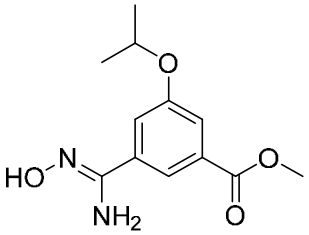
EJEMPLO 251

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-isopropoxibenzoico



(251)

ETAPA A. Intermediario 251A. Preparación de metil (*Z*)-3-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-5-isopropoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 3-ciano-5-isopropoxibenzoato como material de inicio: (68 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (dt, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

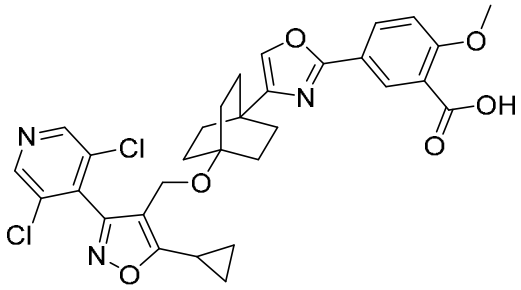
ETAPA B. EJEMPLO 251

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 251A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H),

1.05 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 639 (M+H).

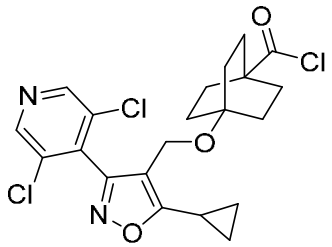
EJEMPLO 252

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-2-il)-2-metoxibenzoico



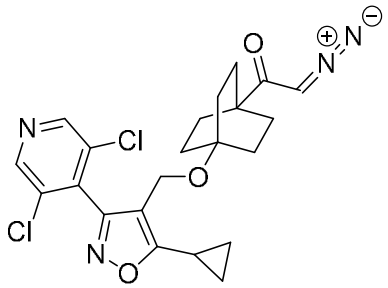
(252)

ETAPA A. Intermediario 252A. Preparación de cloruro de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonilo



A una solución de Intermediario 69B (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (0,50 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,030 ml, 0,34 mmol) y luego DMF (1,7 µL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, el solvente se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,23 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) 451 (M-Cl+OMe+H).

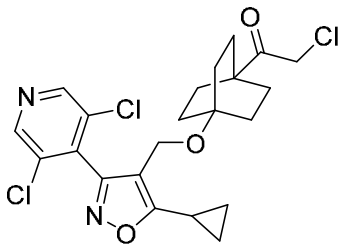
ETAPA B. Intermediario 252B. Preparación de 1-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-diazoetan-1-ona



A una solución a 0 °C de óxido de calcio (28 mg, 0,50 mmol) en THF (1 ml)

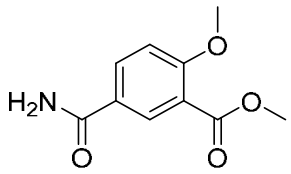
y MeCN (1 ml) se agregó (trimetilsilil)diazometano (0,23 ml, 0,46 mmol) (2,0 M en hexanos). Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se agregó una solución de Intermediario 252A (100 mg, 0,23 mmol) en THF (0,10 ml) y MeCN (0,10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 11 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (79 mg, 0,17 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 461 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 252C. Preparación de 2-cloro-1-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ona



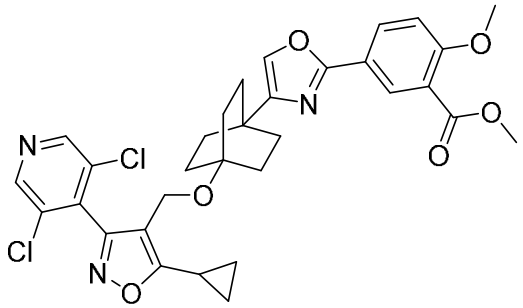
A una solución a 0 °C de Intermediario 252B (79 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl (0,13 ml, 0,51 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) por goteo. Luego de agitar a 0 °C durante 30 min, el solvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 11 min; 0 % de B a 75 % de B; velocidad de flujo = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (66 mg, 0,14 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 471 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 252D. Preparación de metil 5-carbamoil-2-metoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A (Etapa 1 y Etapa 2), usando ácido 4-metoxi-3-(metoxicarbonil)benzoico (Casagrande, C. et. al. EP 1270558) como material de inicio: (40 mg, 0,19 mmol, 62 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 252E. Preparación de metil 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-2-il)-2-metoxibenzoato



A una solución de Intermediario 252C (10 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (0,20 ml) se agregó Intermediario 252D (6,7 mg, 0,032 mmol). Luego de agitar a 175 °C en un vial de reacción sellado durante 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, fase móvil A: 10:90 metanol:agua con 10-0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 metanol:agua con 0,1 % de TFA; gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (8,3 mg, 0,013 mmol, 62

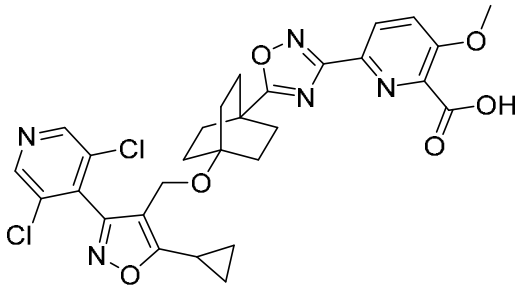
% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) 624 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 252

El Intermediario 252E (8,4 mg, 0,013 mmol) se disolvió en THF (0,50 ml) y NaOH 1 M (acuoso) (0,50 ml) y se agitó a 50 °C. Después de 6,5 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,9 mg, 4,7 µmol, 35 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 86. MS (ESI) 610 (M+H).

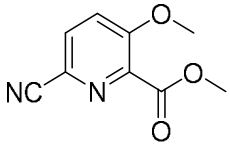
EJEMPLO 253

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico



(253)

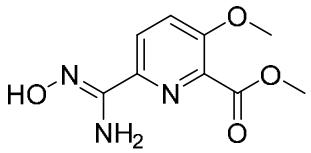
ETAPA A. Intermediario 253A. Preparación de metil 6-ciano-3-metoxipicolinato



A una solución purgada de metil 6-bromo-3-metoxipicolinato (50 mg, 0,20

mmol) en NMP (1 ml) se agregaron cianuro de zinc (48 mg, 0,41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 10 µmol). Luego de agitar a 65 °C durante 22 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 11 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 30 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (33 mg, 0,17 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 253B. Preparación de metil (*Z*)-6-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipicolinato



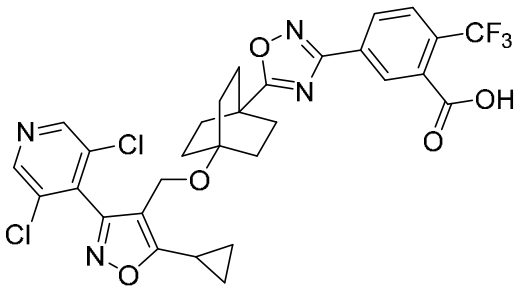
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 253A como material de inicio: (23 mg, 0,10 mmol, 61 % de rendimiento, sólido amarillo). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 253

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 253B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 2.32 (br dd, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 740. MS (ESI) 612 (M+H).

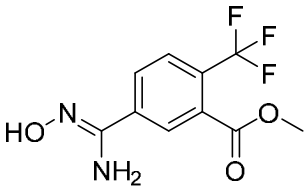
EJEMPLO 254

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzoico



(254)

ETAPA A. Intermediario 254A. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)benzoato



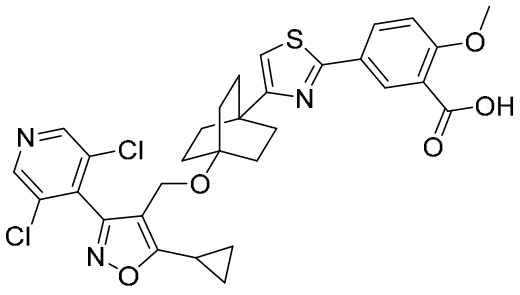
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 5-ciano-2-(trifluorometil)benzoato como material de inicio: (69 mg, 0,26 mmol, 100 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 254

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 254A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.07 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 649 (M+H).

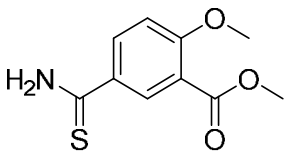
EJEMPLO 255

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-2-il)-2-metoxibenzoico



(255)

ETAPA A. Intermediario 255A. Preparación de metil 5-carbamotioil-2-metoxibenzoato



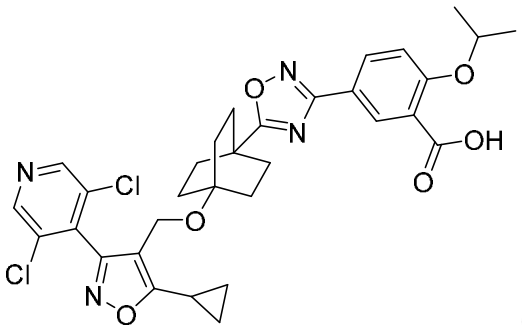
Se agregó dietilfosforoditioato (0,21 ml, 1,3 mmol) a una solución de metil 5-ciano-2-metoxibenzoato (0,20 g, 1,1 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C. Después de 17 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró para obtener un aceite amarillo. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,12 g, 0,55 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 255

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 252, sustituyendo el Intermediario 255A cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.99-7.80 (m, 1H), 7.16 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.85-1.77 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 626 (M+H).

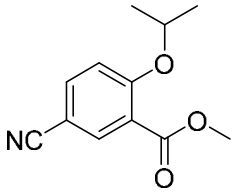
EJEMPLO 256

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-isopropoxibenzoico



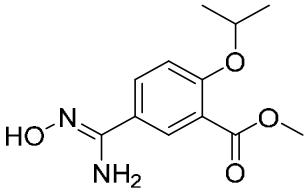
(256)

ETAPA A. Intermediario 256A. Preparación de metil 5-ciano-2-isopropoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 238B, usando metil 5-bromo-2-isopropoxibenzoato como material de inicio: (65 mg, 0,30 mmol, 54 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI) 220 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 256B. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-isopropoxibenzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 256A como material de inicio: (67 mg, 0,27 mmol, 94 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.68 (dt, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

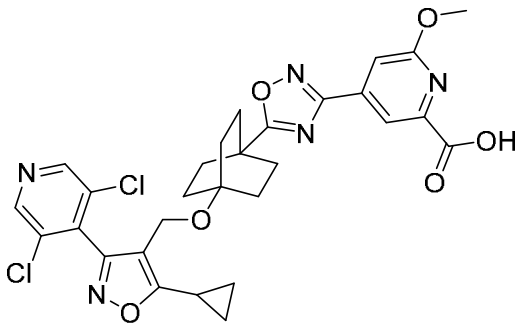
ETAPA C. EJEMPLO 256

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 256B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (dt, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 639 (M+H).

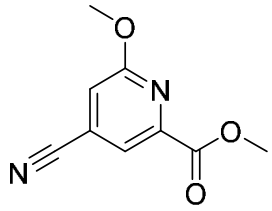
EJEMPLO 257

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico



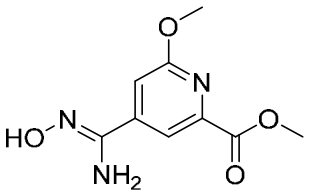
(257)

ETAPA A. Intermediario 257A. Preparación de metil 4-ciano-6-metoxipicolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, usando ácido 2-metoxi-6-(metoxicarbonil)isonicotínico (Bilcer, G.M. et al. WO 2012/054510) como material de inicio: (90 mg, 0,47 mmol, 76 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 257B. Preparación de metil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-6-metoxipicolinato



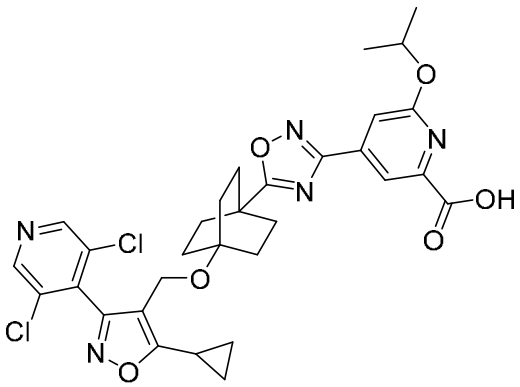
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 257A como material de inicio: (81 mg, 0,36 mmol, 79 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 257

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 257B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 612 (M+H).

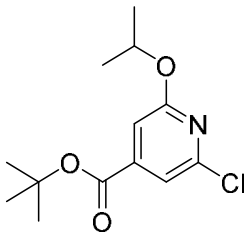
EJEMPLO 258

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico



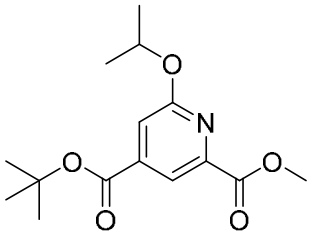
(258)

ETAPA A. Intermediario 258A. Preparación de *ter*-butil 2-cloro-6-isopropoxiisonicotinato



A una solución de ácido 2-cloro-6-isopropoxiisonicotínico (1,1 g, 5,0 mmol) (Bolli, M. et. al. WO 2008/029371) y di-*ter*-butil dicarbonato (2,7 ml, 11 mmol) en NMP (5 ml) se agregó DMAP (0,61 g, 5,0 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, the reaction se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en anhidro Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 5 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,46 g, 1,7 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). MS (ESI) 272 (M+H).

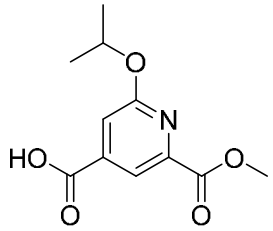
ETAPA B. Intermediario 258B. Preparación de 4-(*ter*-butil) 2-metil 6-isopropoxipiridin-2,4-dicarboxilato



A una solución de Intermediario 258A (0,33 g, 1,2 mmol) y TEA (0,56 ml, 4,0 mmol) en DMSO (3 ml) y MeOH (3 ml) se agregó acetato de paladio(II) (0,030 g, 0,13 mmol) y luego dppf (0,075 g, 0,13 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (1 atm, globo) a 80 °C durante 9 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para retirar MeOH. El residuo que contenía DMSO se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas

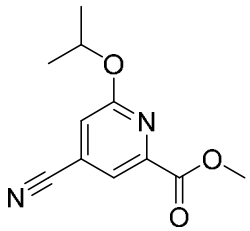
orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en anhidro Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 10 min; 0 % de B a 15 % de B; velocidad de flujo = 35 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,30 g, 1,0 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS (ESI) 296 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 258C. Preparación de ácido 2-isopropoxi-6-(metoxicarbonil)isonicotínico



Se agregó TFA (2,8 ml, 36 mmol) a Intermediario 258B (0,30 g, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El TFA se concentró y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,23 g, 0,96 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blancuzco crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.88 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.34 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). MS (ESI) 240 (M+H).

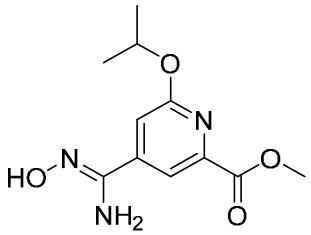
ETAPA D. Intermediario 258D. Preparación de metil 4-ciano-6-isopropoxipicolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, usando Intermediario 258C como material de inicio: (0,18 g, 0,83 mmol, 88 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500

MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J*=12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). MS (ESI) 221 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 258E. Preparación de metil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-6-isopropoxipicolinato



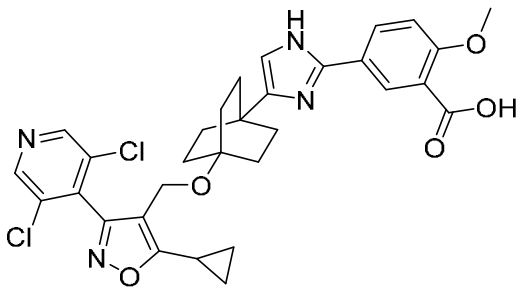
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 258D como material de inicio: (74 mg, 0,29 mmol, 35 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40-5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 258

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 257B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54-13.26 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 8. MS (ESI) 640 (M+H).

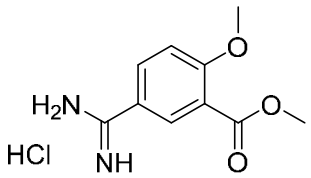
EJEMPLO 259

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxibenzoico



(259)

ETAPA A. Intermediario 259A. Preparación de metil 5-carbamimidoil-2-metoxibenzoato, HCl



Etapa 1: A una solución a 0 °C de metil 5-ciano-2-metoxibenzoato (250 mg, 1,3 mmol) en MeOH (0,14 ml), agua (0,029 ml) y dietiléter (0,16 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,095 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío, la torta de filtro se lavó con dietiléter, y el producto se secó al vacío a 50 °C durante 1 h para obtener un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se suspendió en MeOH (1 ml), luego se agregó amoníaco (0,24 ml, 1,7 mmol) (7 M en MeOH) en una porción. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, el solvente se concentró y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,26 g, 1,1 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40-8.94 (m, 4H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS (ESI) 209 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 259

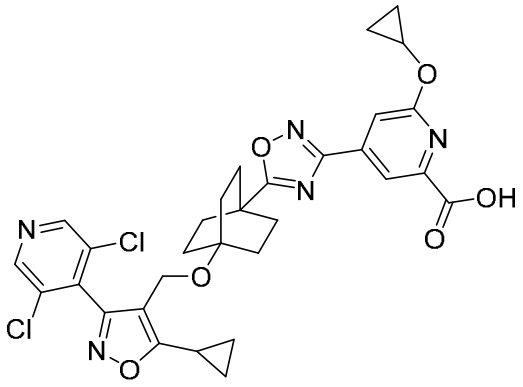
Etapa 1: A una solución de Intermediario 259A (5,2 mg, 0,021 mmol) y bicarbonato de potasio (4,3 mg, 0,043 mmol) en THF (0,10 ml) y agua (0,10 ml) se agregó Intermediario 252C (10 mg, 0,021 mmol). Luego de agitar a 65 °C en un vial de reacción sellado durante 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo crudo se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 anterior se disolvió en THF (0,50 ml) y NaOH 1 M (acuoso) (0,50 ml). Luego de agitar a 65 °C durante 3 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 5 % de ácido cítrico (acuoso) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en

Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 18 % de B, 18-58 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,3 mg, 7,1 µmol, 33 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5500. MS (ESI) 609 (M+H).

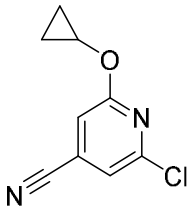
EJEMPLO 260

Ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



(260)

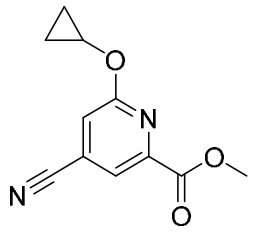
ETAPA A. Intermediario 260A. Preparación de 2-cloro-6-ciclopropoxiisonicotinonitrilo



Se agregó lentamente hidruro de sodio (0,17 g, 4,3 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) a una solución a temperatura ambiente de ciclopropanol (0,18 ml, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Luego de agitar durante 10 min, se

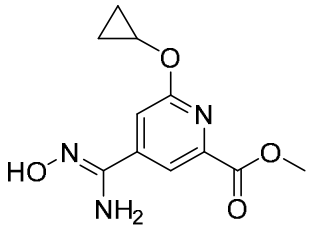
agregó 2,6-dicloroisonicotinonitrilo (0,50 g, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M (acuoso) y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 13 min; 0 % de B a 25 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,35 g, 1,8 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.24 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H). MS (ESI) 195 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 260B. Preparación de metil 4-ciano-6-ciclopropoxipicolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258B, usando Intermediario 260A como material de inicio: (0,21 g, 0,96 mmol, 53 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.98 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.34 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H). MS (ESI) 219 (M+H)

ETAPA C. Intermediario 260C. Preparación de metil (*Z*)-6-ciclopropoxi-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 260B como material de

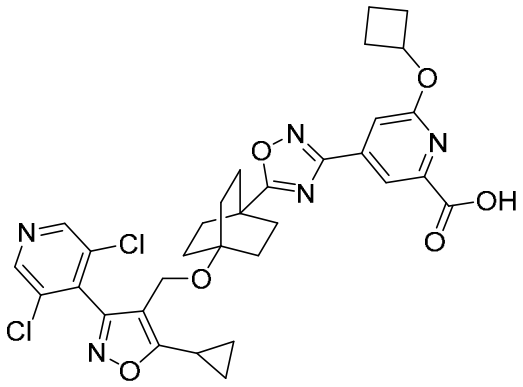
inicio: (0,22 mg, 0,86 mmol, 91 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H). MS (ESI) 252 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 260

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 260C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 0.81 (br d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 39. MS (ESI) 638 (M+H).

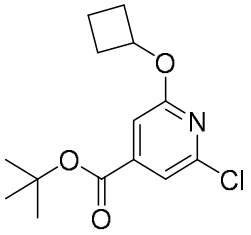
EJEMPLO 261

Ácido 6-ciclobutoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



(261)

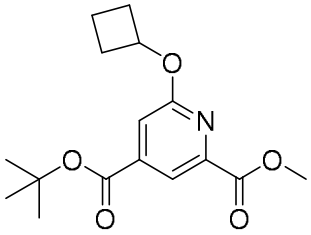
ETAPA A. Intermediario 261A. Preparación de *ter*-butil 2-cloro-6-ciclobutoxiisonicotinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258A, usando ácido 2-cloro-6-ciclobutoxiisonicotínico (Bolli, M.H., et. al. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *115*, 326)

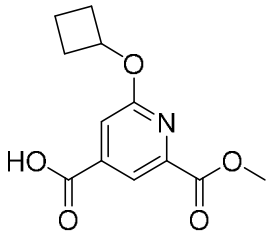
como material de inicio: (0,33 mg, 1,2 mmol, 82 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.54 (s, 9H). MS (ESI) 284 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 261B. Preparación de 4-(*ter*-butil) 2-metil 6-ciclobutoxipiridin-2,4-dicarboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258B, usando Intermediario 261A como material de inicio: (0,28 mg, 0,91 mmol, 78 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.08 (ddd, *J* = 9.8, 7.8, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 9H). MS (ESI) 308 (M+H).

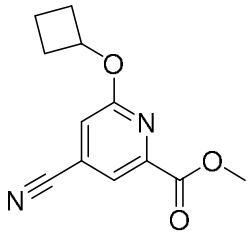
ETAPA C. Intermediario 261C. Preparación de ácido 2-ciclobutoxi-6-(metoxicarbonil) isonicotínico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258C, usando Intermediario 261B como material de inicio: (0,27 mg, 1,1 mmol, 119 % de rendimiento, sólido blancuzco crudo que contenía TFA). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26-13.31 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.19 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H). MS (ESI) 252 (M+H).

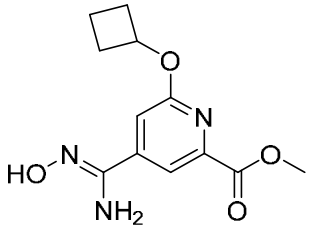
ETAPA D. Intermediario 261D. Preparación de metil 4-ciano-6-

ciclobutoxipicolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A, usando Intermediario 261C como material de inicio: (0,11 g, 0,48 mmol, 51 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.17 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H). MS (ESI) 233 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 261E. Preparación de metil (*Z*)-6-ciclobutoxi-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 261D como material de inicio: (0,12 g, 0,46 mmol, 96 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.17 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H). MS (ESI) 266 (M+H).

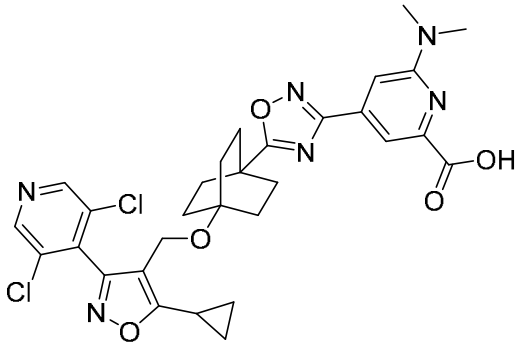
ETAPA F. EJEMPLO 261

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 261E: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.26 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.80 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J* =

2.5 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 652 (M+H).

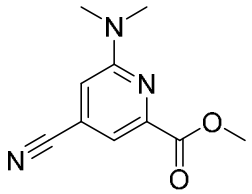
EJEMPLO 262

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(dimetilamino)picolínico



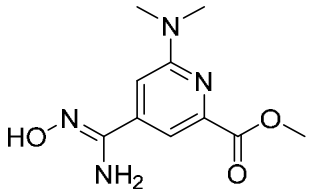
(262)

ETAPA A. Intermediario 262A. Preparación de metil 4-ciano-6-(dimetilamino)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258B, usando 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotinonitrilo (Fruttardo, F. et. al. WO 2014/135617) como material de inicio: (28 mg, 0,14 mmol, 66 % de rendimiento, sólido amarillo). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H). MS (ESI) 206 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 262B. Preparación de metil (*Z*)-6-(dimetilamino)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 262A como material de inicio: (30 mg, 0,12 mmol, 91 % de rendimiento, sólido amarillo). ^{1}H RMN (500

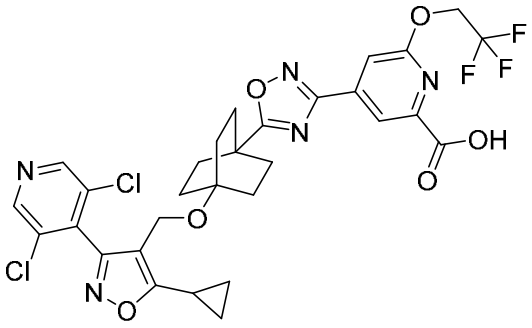
MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 6H). MS (ESI) 239 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 262

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 262B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 53. MS (ESI) 625 (M+H).

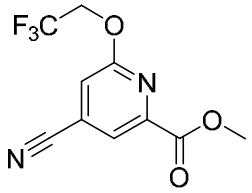
EJEMPLO 263

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico



(263)

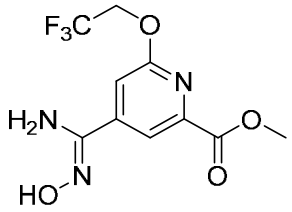
ETAPA A. Intermediario 263A. Preparación de metil 4-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258B, usando 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotinonitrilo (Arvela, R. et. al. WO 2012/152983) como material de inicio: (0,19 g, 0,74 mmol, 64 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz,CLOROFORMO-d) δ 7.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.90 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 263B. Preparación de metil (*Z*)-4-(*N*'-

hidroxicarbamimidoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato



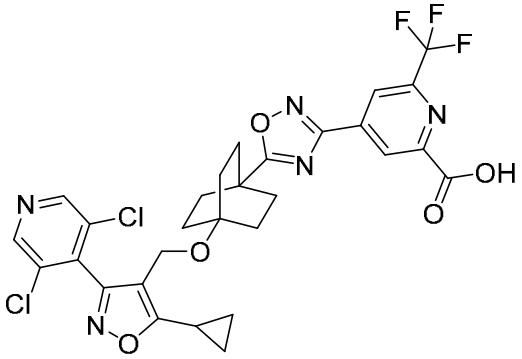
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 263A como material de inicio: (69 mg, 0,24 mmol, 32 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.06 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 294 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 263

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 263B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 95. MS (ESI) 680 (M+H).

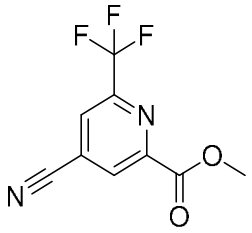
EJEMPLO 264

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)picolínico



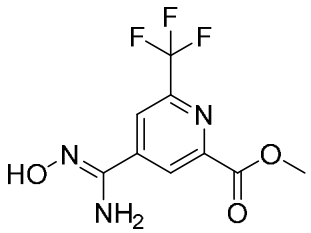
(264)

ETAPA A. Intermediario 264A. Preparación de metil 4-ciano-6-(trifluorometil) picolinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 258B, usando 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Rodgers, J.D. et. al. WO 2012/068450) como material de inicio: (10 mg, 0,045 mmol, 42 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.08 (s, 3H). MS (ESI) 231 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 264B. Preparación de metil (*Z*)-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-6-(trifluorometil)picolinato



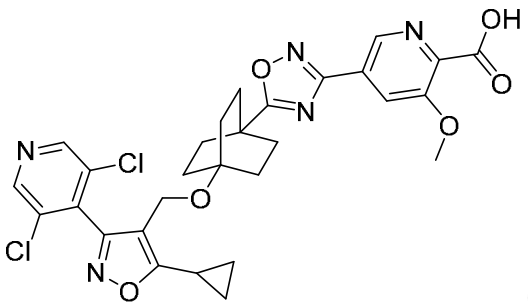
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 264A como material de inicio: (6,0 mg, 0,023 mmol, 51 % de rendimiento, sólido blanco). MS (ESI) 264 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 264

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 264B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 650 (M+H).

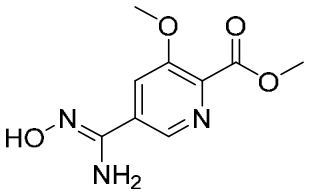
EJEMPLO 265

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico



(265)

ETAPA A. Intermediario 265A. Preparación de metil (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipicolinato



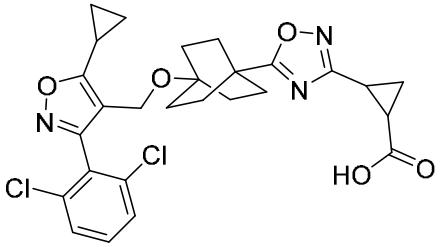
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando metil 5-ciano-3-metoxipicolinato como material de inicio: (15 mg, 0,065 mmol, 100 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 4.84 (br d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 265

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 265A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.79 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 612 (M+H).

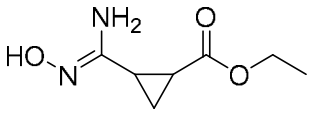
EJEMPLO 266

Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico



(266)

ETAPA A. Intermediario 266A. Preparación de etil (*Z*)-2-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) ciclopropan-1-carboxilato



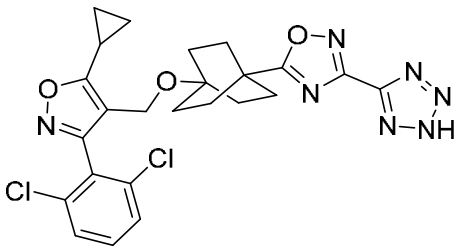
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando etil 2-cianociclopropan-1-carboxilato como material de inicio: (230 mg, 1,4 mmol, 95 % de rendimiento, aceite transparente). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 5.43 (br s, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 173 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 266

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 266A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 7H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 720. MS (ESI) 544 (M+H).

EJEMPLO 267

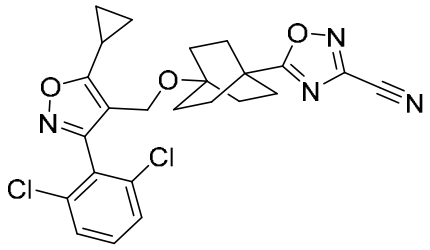
5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol



(267)

ETAPA A. Intermediario 267A. Preparación de 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-

diclorofenil) isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonitrilo



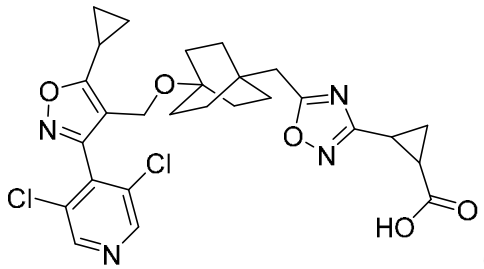
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 20A (Etapa 3), sustituyendo Ejemplo 74 cuando correspondiese: (9,6 mg, 0,020 mmol, 59 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 6H), 1.51-1.45 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 485 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 267

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 66 (Etapa B), sustituyendo el Intermediario 267A cuando correspondiese: (4,3 mg, 8,1 µmol, 56 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.32 (ddd, *J*=13.2, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4400. MS (ESI) 528 (M+H).

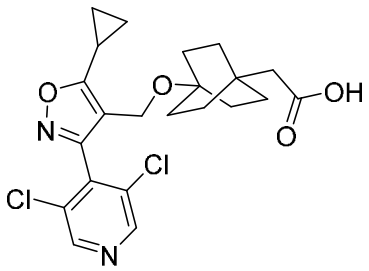
EJEMPLO 272

Ácido 2-(5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico



(272)

ETAPA A. Intermediario 272A. Preparación de ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acético



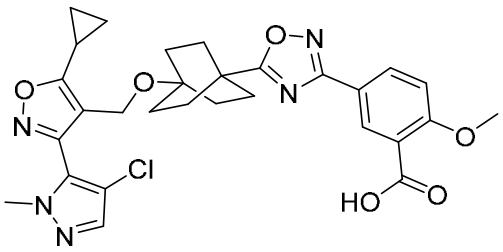
Una mezcla de Intermediario 69B (30 mg, 0,069 mmol) en cloruro de tionilo (5,0 µl, 0,069 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,6 ml), y se agregó trimetilsilildiazometano (0,041 ml, 0,082 mmol) (0,5 M en hexanos). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se agregaron trifluoroacetato de plata (23 mg, 0,10 mmol), TEA (0,019 ml, 0,14 mmol) y H_2O (0,06 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (31 mg, 0,069 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 272

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 266A e Intermediario 272A: ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8.67 (s, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 4H). EC50 (nM) = 400. MS (ESI) 559 (M+H).

EJEMPLO 273

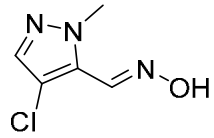
Ácido 5-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico



(273)

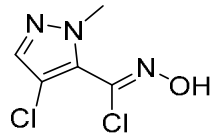
ETAPA A. Intermediario 273A. Una preparación de oxima de (*E*)-4-cloro-1-metil-

1*H*-pirazol-5-carbaldehído



NaOH 3 M (acuoso) (1,3 ml, 3,8 mmol) se agregó por goteo a una suspensión agitada de hidroxilamina clorhidrato (260 mg, 3,8 mmol) en agua (0,2 ml) a 0 ºC. A esta mezcla se agregó por goteo una solución de 4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (500 mg, 3,5 mmol) en EtOH (4 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, el EtOH se concentró y la capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (550 mg, 3,5 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 160 (M+H).

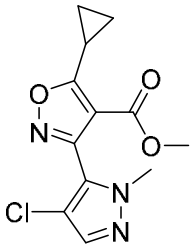
ETAPA B. Intermediario 273B. Preparación de cloruro de (*Z*)-4-cloro-*N*-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbimidoilo



El Intermediario 273A (530 mg, 3,3 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml) y se calentó hasta 40 °C. La NCS (532 mg, 4,0 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agregó en porciones durante un período de 10 min. La reacción se agitó a 40 °C durante 48 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 40% de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (430 mg, 2,2 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) 192 (M+H).

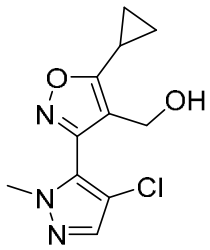
ETAPA C. Intermediario 273C. Preparación de metil 3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-

5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato



Al metil 3-ciclopropil-3-oxopropanoato (0,27 ml, 2,2 mmol) se le agregó TEA (0,62 ml, 4,4 mmol) y la solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C. A esta solución se agregó Intermediario 273B (430 mg, 2,2 mmol) disuelto en EtOH (1 ml) durante 10 min (la solución transparente se convirtió en una suspensión amarilla/blanca durante la adición). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 40% de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (320 mg, 1,1 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.52 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H). (ESI) 282 (M+H).

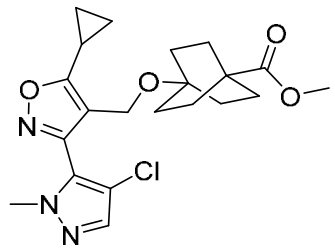
ETAPA D. Intermediario 273D. Preparación de (3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol



El Intermediario 273C (220 mg, 0,78 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió hasta -10 °C. Se agregó DIBAL-H (2,0 ml, 2,0 mmol) (solución 1 M en DCM) por goteo mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a menos de -5

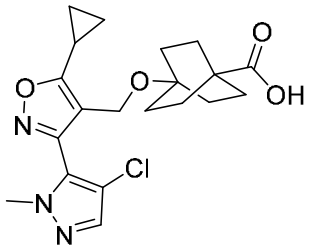
°C (alrededor de 15 minutos de período de adición). Después de agitar durante 15 min más, la reacción se inactivó con EtOAc (0,5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (2 ml) y solución saturada de sal de Rochelle (acuosa) (2 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = DCM, B = MeOH; gradiente de 10 min; 0 % de B a 10% de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (190 mg, 0,73 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.49 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 273E. Preparación de metil 4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A una solución de Intermediario 273D (180 mg, 0,71 mmol) e Intermediario 4A (210 mg, 0,71 mmol) en DCE (0,70 ml) se agregó trifluorometansulfonato de plata (220 mg, 0,85 mmol) y 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,23 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (180 mg, 0,43 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 273F. Preparación de ácido 4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



Una mezcla de Intermediario 273E (180 mg, 0,43 mmol) y NaOH 1 M (acuoso) (4,3 ml, 4,3 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes orgánicos se concentraron y la fase acuosa restante se acidificó con HCl 1 M (acuoso) (5 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (170 mg, 0,42 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 406 (M+H).

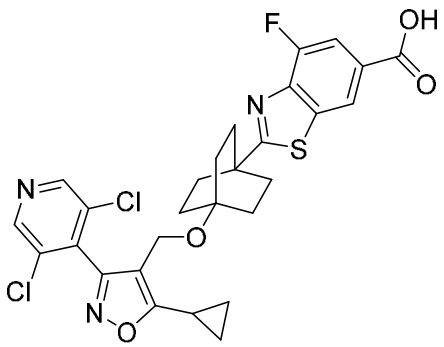
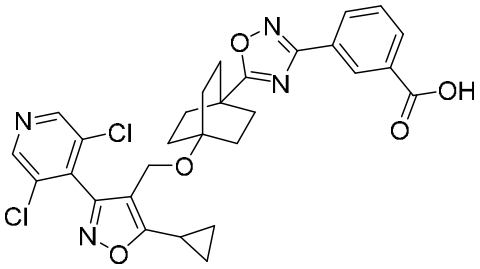
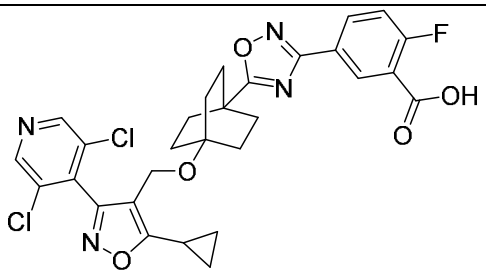
ETAPA F. EJEMPLO 273

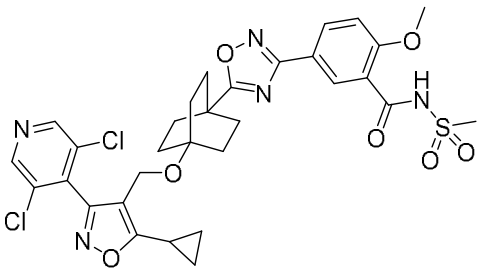
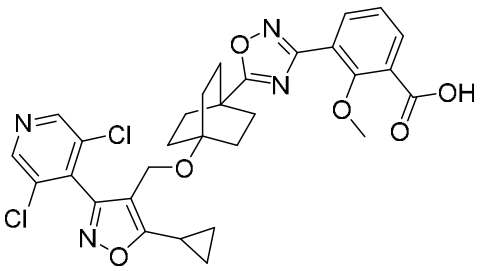
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 69B e Intermediario 273F: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 6H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). EC50 (nM) = 3300. MS (ESI) 580 (M+H).

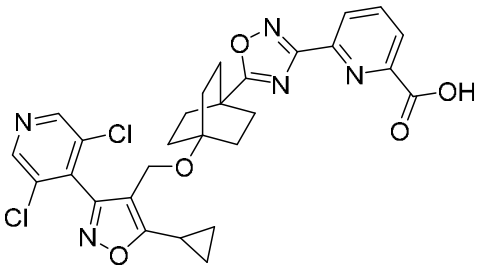
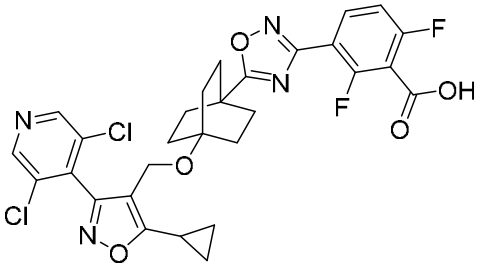
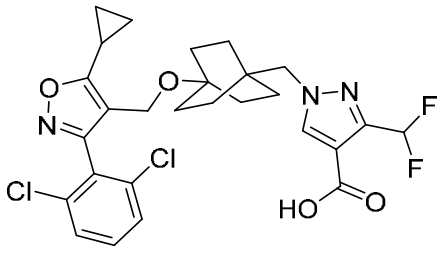
Los siguientes ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

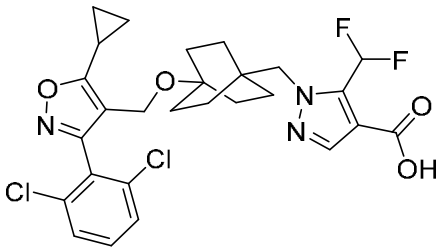
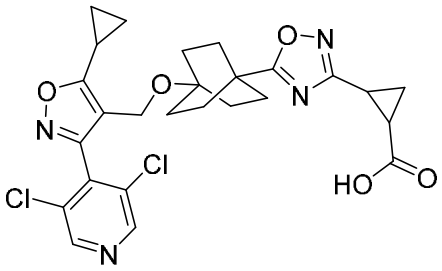
Tabla 5

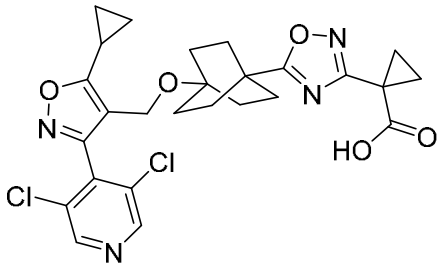
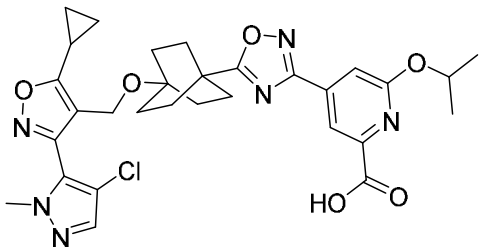
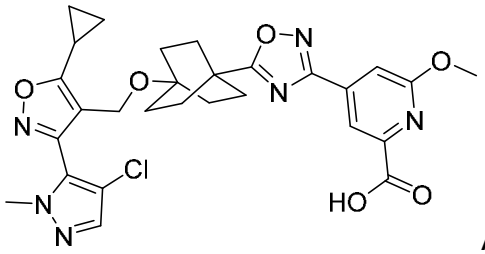
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método

231	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 53. MS (ESI) 588 (M+H).	Ej. 16
232	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (br s, 2H), 8.49 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.20-8.04 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 64
233	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (br dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.09-1.93 (m,	Ej. 64

	1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico	6H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 92. MS (ESI) 599 (M+H).	
236	 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.18-7.96 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 688 (M+H).	Ej. 3
237	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34-12.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.16 (dt, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR	Ej. 64

		EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 611 (M+H).	
247	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.23-8.09 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 580. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 64
248	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (br s, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.15 (br t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 617 (M+H).	Ej. 64
268	 Ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36-7.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.35 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.31-	Ej. 76

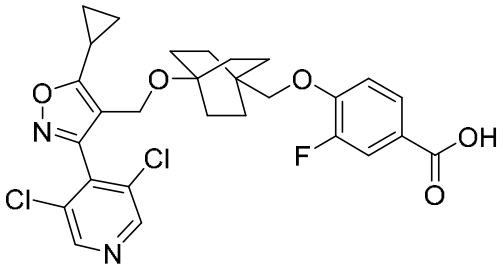
	il)metil)-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico	1.26 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 566 (M+H).	
269	 Ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.44 (br d, *J*=7.4 Hz, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 700. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 76
270	 Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (br s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 545 (M+H).	Ej. 64

271	 Ácido 1-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.29 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 545 (M+H).	Ej. 64
274	 Ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89- 0.89 (m, 1H). EC_{50} (nM) = 890. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 64
275	 Ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (br d, *J*=4.9	Ej. 64

	pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico	Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 581 (M+H).	

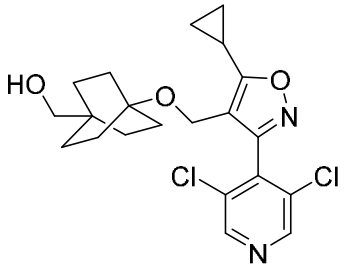
EJEMPLO 276

Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-fluorobenzoico



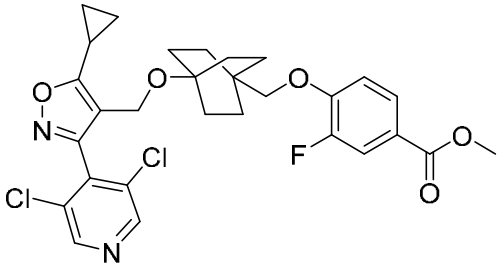
(276)

ETAPA A. Intermediario 276A. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos combinados descritos para la síntesis del Intermediario 16A y del Intermediario 104A, sustituyendo (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 423.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 276B. Preparación de metil 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-fluorobenzoato



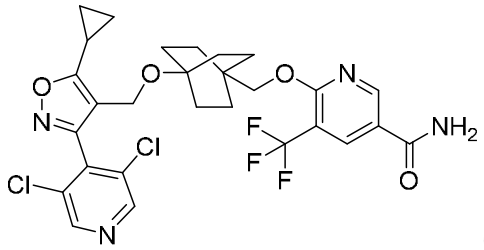
El Intermediario 276A (34 mg, 0,080 mmol), metil 3-fluoro-4-hidroxibenzoato (11 mg, 0,067 mmol), Ph_3P (17 mg, 0,064 mmol) y diisopropil (*E*)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,013 ml, 0,064 mmol) se disolvieron en THF (0,5 ml) y se agitaron a 100 °C en un vial sellado. Después de 1 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60% de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (24 mg, 0,042 mmol, 62 % de rendimiento) como un líquido transparente. MS (ESI) 575.0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 276

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104 (Etapa C), usando Intermediario 276B como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.96-7.48 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 561 (M+H).

EJEMPLO 278

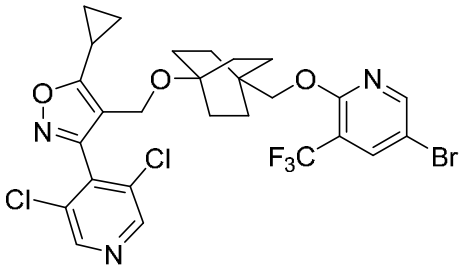
6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotinamida



(278)

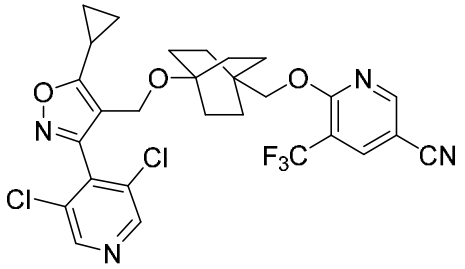
ETAPA A. Intermediario 278A. Preparación de 4-(((4-((5-bromo-3-(trifluorometil)

piridin-2-il)oxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A y 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 8.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 645.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 278B. Preparación de 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo



Un vial de reacción de presión que contenía Intermediario 278A (42 mg, 0,065 mmol), Xantphos (7,5 mg, 0,013 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0,013 mmol) y cianuro de zinc (7,6 mg, 0,065 mmol) se purgó con nitrógeno (3x). Se agregó DMF anhidra (0,5 ml) y el vial se tapó y la mezcla se agitó a 70 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 30% de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se

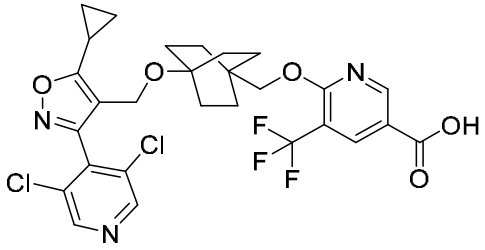
secaron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,034 mmol, 52 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS (ESI) 593.1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 278

El Intermediario 278B (20 mg, 0,034 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml), y se agregó NaOH 5 M (acuoso) (0,1 ml, 0,5 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se acidificó con HCl 1 M (acuoso). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 53-76 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 39 % de rendimiento): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 620. MS (ESI) 611 (M+H).

EJEMPLO 279

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico

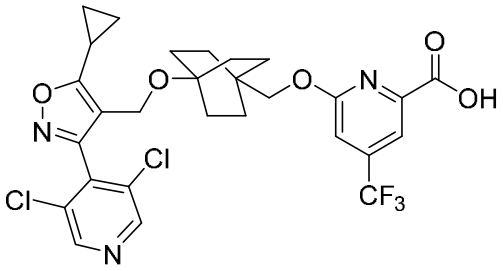


(279)

El compuesto del título se aisló durante la purificación del Ejemplo 278 (Etapa C): (7,6 mg, 36 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.38-1.3 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 612 (M+H).

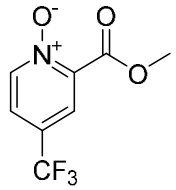
EJEMPLO 280

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)picolínico



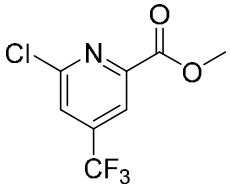
(280)

ETAPA A. Intermediario 280A. Preparación de 2-(metoxicarbonil)-4-(trifluorometil)piridin 1-óxido



Una solución de etil 4-(trifluorometil)picolinato (300 mg, 1,4 mmol), peróxido de hidrógeno y urea (260 mg, 2,7 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,39 ml, 2,7 mmol) en DCM (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (300 mg, 1,3 mmol, 93 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) 235.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 280B. Preparación de metil 6-cloro-4-(trifluorometil)picolinato



Una suspensión de Intermediario 280A (300 mg, 1,3 mmol) en oxicloruro de fósforo (3 ml, 32 mmol) se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriarse

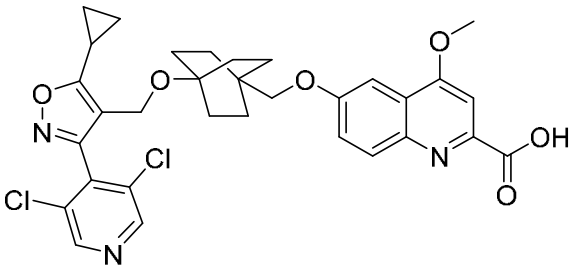
hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo, se basificó con hidróxido de amonio concentrado y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 30% de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (180 mg, 0,70 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.52 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 280

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104, mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 280B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.31-2,21 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 612 (M+H).

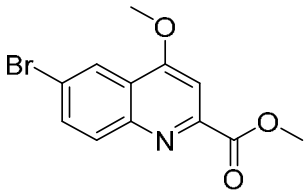
EJEMPLO 282

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



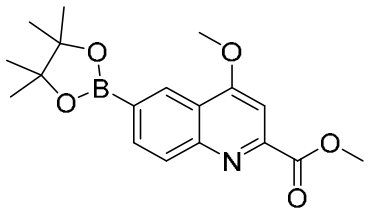
(282)

ETAPA A. Intermediario 282A. Preparación de metil 6-bromo-4-metoxiquinolin-2-carboxilato



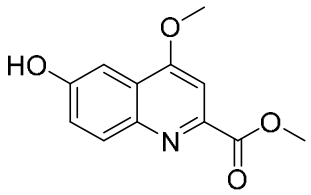
A una solución agitada de metil 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato (0,6 g, 2,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó iodometano (0,20 ml, 3,2 mmol) y K_2CO_3 (0,44 g, 3,2 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70% de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (530 mg, 1,8 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

ETAPA B. Intermediario 282B. Preparación de metil 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-carboxilato



Una mezcla en agitación de Intermediario 282A (530 mg, 1,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (590 mg, 2,3 mmol) y acetato de potasio (530 mg, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla se agregó aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (290 mg, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70% de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (270 mg, 0,77 mmol, 43 % de rendimiento) como una espuma blanca.

ETAPA C. Intermediario 282C. Preparación de metil 6-hidroxi-4-metoxiquinolin-2-carboxilato



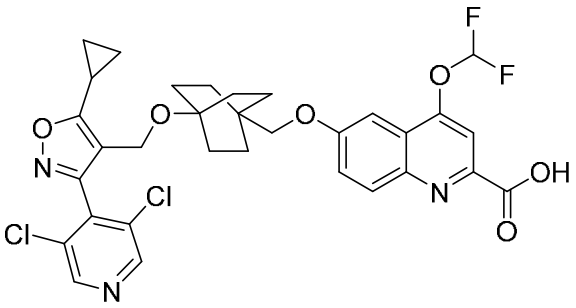
Se agregaron NaOH 1 M (acuoso) (1,5 ml, 1,5 mmol), y luego 30 % de H_2O_2 (acuoso) (0,24 ml, 2,4 mmol) a una solución en agitación a 0 °C de Intermediario 282B (270 mg, 0,77 mmol) en THF (4 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 10 % de Na_2SO_3 (acuoso) y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60% de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (150 mg, 0,65 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

ETAPA D. EJEMPLO 282

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 282C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 60. MS (ESI) 624 (M+H).

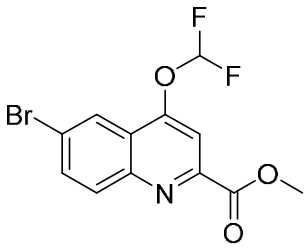
EJEMPLO 284

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



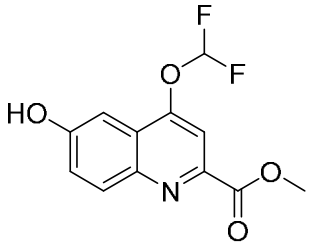
(284)

ETAPA A. Intermediario 284A. Preparación de metil 6-bromo-4-(difluorometoxi) quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Cs_2CO_3 (980 mg, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se agregó metil 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato (280 mg, 1,0 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (460 mg, 3,0 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agregó agua (25 ml). La suspensión resultante se agitó durante 1 h. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (2x5 ml). El producto sólido se recolectó y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (280 mg, 0,81 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.38 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.02 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=2.20, 9.24 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=1.10 Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H). MS (ESI) 333.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 284B. Preparación de metil 6-hidroxi-4-(difluorometoxi) quinolin-2-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

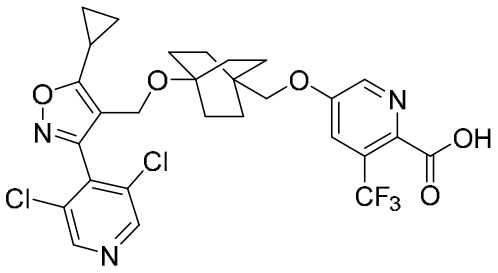
para la síntesis del Intermediario 282C (Etapa B y C), usando Intermediario 284A como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=1.10 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=2.20, 9.20 Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H). MS (ESI) 269.9 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 284

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 284B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (t, *J*=70 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 8. MS (ESI) 660 (M+H).

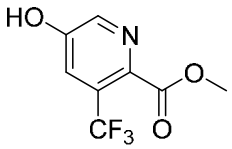
EJEMPLO 285

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)picolínico



(285)

ETAPA A. Intermediario 285A. Preparación de metil 5-hidroxi-3-(trifluorometil) picolinato



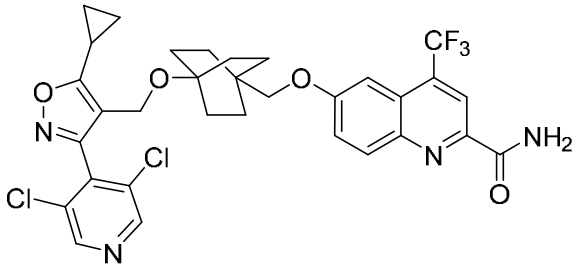
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 282C (Etapa B y C), usando metil 5-bromo-3-(trifluorometil)picolinato como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.41 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). MS (ESI) 221.9 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 285

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 285A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84-8.77 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.65 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 291

6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida

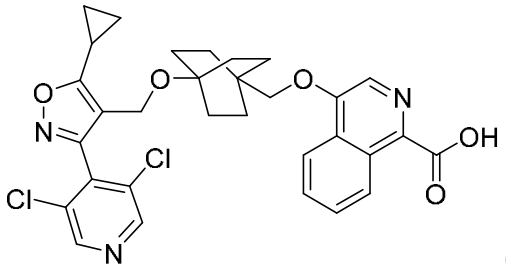


(291)

A una solución de Ejemplo 105 (40 mg, 0,060 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6 trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (0,071 ml, 0,24 mmol) y base de Hunig (0,042 ml, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se agregó cloruro de amonio (13 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O. La capa orgánica se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 50-75 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título: (29 mg, 0,043 mmol, 72 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 661 (M+H).

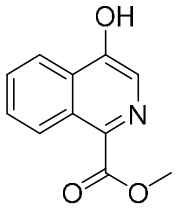
EJEMPLO 292

Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico



(292)

ETAPA A. Intermediario 292A. Preparación de metil 4-hidroxiisoquinolin-1-carboxilato



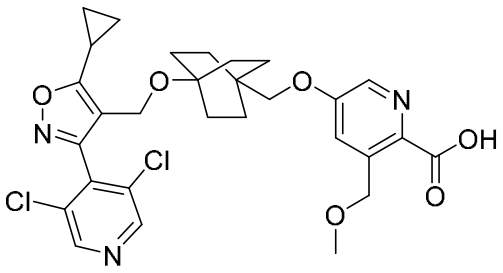
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 282C (Etapas B y C), usando metil bromoisoquinolin-1-carboxilato como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51-11.23 (m, 1H), 8.78-8.61 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.62 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 204.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 292

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 292A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.73 (m, 2H), 8.20 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.05-8.05 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 9. MS (ESI) 594 (M+H).

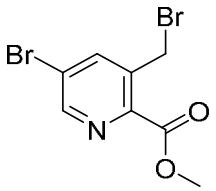
EJEMPLO 293

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(metoximetil)picolínico



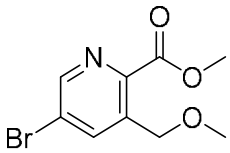
(293)

ETAPA A. Intermediario 293A. Preparación de metil 5-bromo-3-(bromometil)picolinato



Una mezcla de metil 5-bromo-3-metilpicolinato (450 mg, 2,0 mmol), NBS (350 mg, 2,0 mmol) y AIBN (32 mg, 0,20 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se agitó a 90 °C. Despúes de 18 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con tetracloruro de carbono. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 1,3 mmol, 66 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS (ESI) 307.8 (M+H).

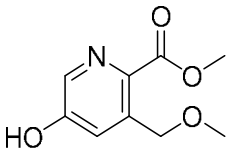
ETAPA B. Intermediario 293B. Preparación de metil 5-bromo-3-(metoximetil) picolinato



A una solución agitada de Intermediario 293A (380 mg, 1,2 mmol) en MeOH (3 ml) se agregó metóxido de sodio (2,7 ml, 1,4 mmol) (0,5 M en MeOH). La reacción se agitó durante 20 min. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se

concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 80 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (140 mg, 0,52 mmol, 42 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.67 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H). MS (ESI) 259.9 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 293C. Preparación de metil 5-hidroxi-3-(metoximetil) picolinato



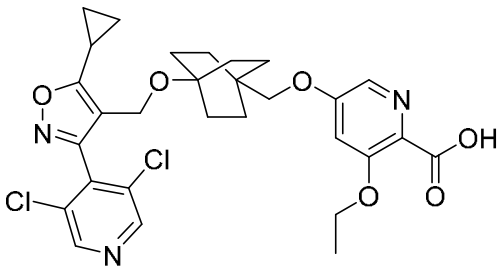
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 282C (Etapa B y C), usando Intermediario 293B como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H). MS (ESI) 197.9 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 293

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 293C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 588 (M+H).

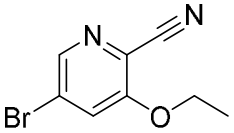
EJEMPLO 294

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico



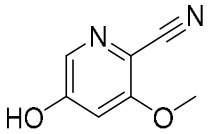
(294)

ETAPA A. Intermediario 294A. Preparación de 5-bromo-3-etoxipicolinonitrilo



A una suspensión de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (1,0 g, 4,4 mmol) en EtOH (12 ml) a *[omisión en el texto fuente]* se agregó etóxido de sodio (1,6 ml, 4,4 mmol) (21 % p/v en EtOH). La reacción se agitó durante 2 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (670 mg, 3,0 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido *beige*. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.53 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 227.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 294B. Preparación de 5-hidroxi-3-etoxipicolinonitrilo



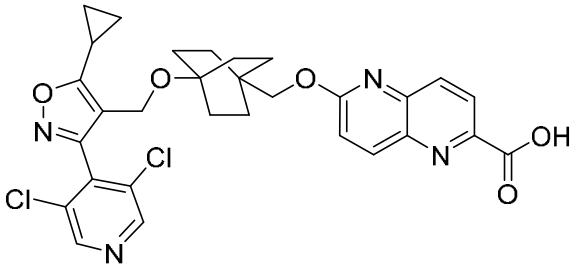
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 282C (Etapa B y C), usando Intermediario 294A como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44-11.00 (m, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 165.0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 294

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos combinados descritos para las síntesis del Intermediario 276B y Ejemplo 278 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 294B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 32. MS (ESI) 588 (M+H).

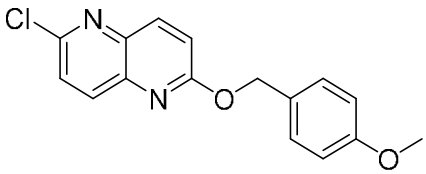
EJEMPLO 298

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,5-naftiridin-2-carboxílico



(298)

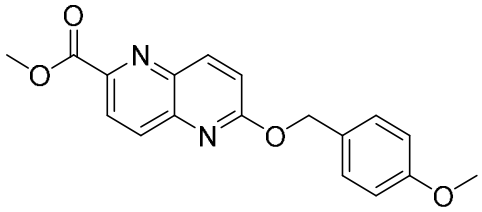
ETAPA A. Intermediario 298A. Preparación de 2-cloro-6-((4-metoxibenzil)oxi)-1,5-naftiridina



A una solución de (4-metoxifenil)metanol (140 mg, 1,0 mmol) en NMP (8 ml) se agregó hidruro de sodio (40 mg, 1,0 mmol) (dispersion al 60 % en aceite mineral) en porciones. Después de agitar durante 15 min, se agregó 2,6-dicloro-1,5-naftiridina (200 mg, 1,0 mmol). Luego de agitar durante 30 min, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el

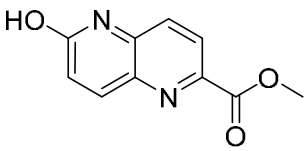
compuesto del título (230 mg, 0,75 mmol, 75 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (ESI) 301.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 298B. Preparación de metil 6-((4-metoxibenzil)oxi)-1,5-naftiridin-2-carboxilato



A una suspensión de Intermediario 298A (230 mg, 0,75 mmol) en MeOH (12 ml) se agregó aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (55 mg, 0,075 mmol), y luego Et_3N (0,21 ml, 1,50 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (40-50 psi) a 85 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (180 mg, 0,55 mmol, 74 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.42-8.34 (m, 2H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ESI) 325.0 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 298C. Preparación de metil 6-hidroxi-1,5-naftiridin-2-carboxilato



Una solución agitada de Intermediario 298B (120 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (2 ml) y EtOH (7 ml) se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se agregó paladio sobre carbón (90 mg, 0,085 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de

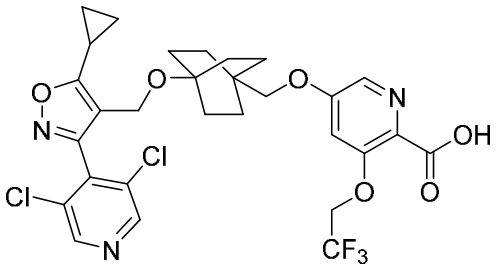
carbón activado) y la mezcla se volvió a purgar con nitrógeno. La reacción se agitó en hidrógeno (1 atm, globo). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (53 mg, 0,26 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8.25 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 204.9 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 298

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 298C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.34 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.29 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 595 (M+H).

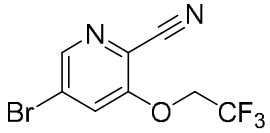
EJEMPLO 300

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico



(300)

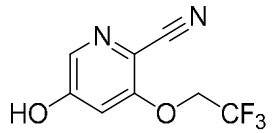
ETAPA A. Intermediario 300A. Preparación de 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (0,34 g, 1,5 mmol) y

2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,5 g, 15 mmol) se agregó NaOH 5 M (acuoso) (1,5 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se concetró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (acuoso), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70% de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (170 mg, 0,59 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.48 (q, *J*=7.9 Hz, 2H). MS (ESI) 280.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 300B. Preparación de 5-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) picolinonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 335B, usando Intermediario 300A como material de inicio (115 mg, 0,527 mmol, 90 % de rendimiento): ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.05 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.9 Hz, 2H). MS (ESI) 218.9 (M+H).

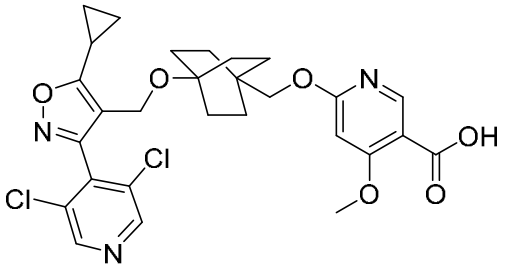
ETAPA C. EJEMPLO 300

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos combinados descritos para las síntesis del Intermediario 276B y Ejemplo 278 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 300B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.80 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 57. MS (ESI) 642 (M+H).

EJEMPLO 301

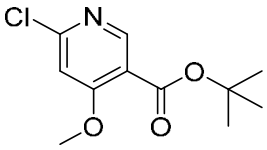
Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)

biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxinicotínico



(301)

ETAPA A. Intermediario 301A. Preparación de *ter*-butil-6-cloro-4-metoxinicotinato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 321A, usando ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico como material de inicio: (160 mg, 36 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 243.9 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 301

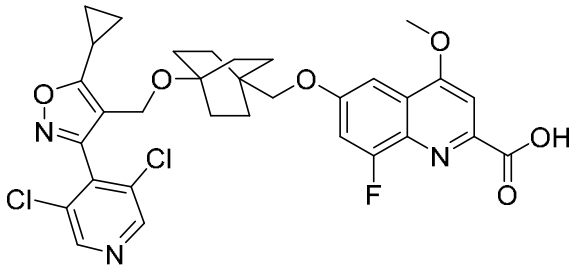
Etapa 1: A una solución de Intermediario 276A (80 mg, 0,19 mmol) en THF anhidro (1 ml) se agregó KO*t*Bu (32 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante 5 min, se agregó Intermediario 301A (55 mg, 0,23 mmol). Después de agitar durante 5 min, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60% de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener intermediario de *t*-butiléster (30 mg, 0,048 mmol, 25 % de rendimiento) como un líquido transparente.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (30 mg, 0,048 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 1 M (acuoso) (0,48 ml, 0,48 mmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 30

x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 26-66 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 45 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título: (2,7 mg, 10 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H),2.35-2.28 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 42. MS (ESI) 574 (M+H).

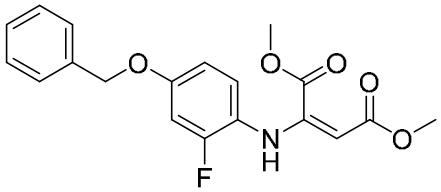
EJEMPLO 303

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



(303)

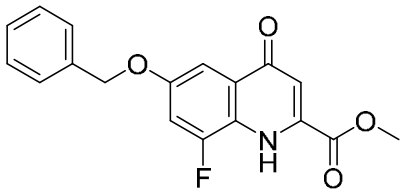
ETAPA A. Intermediario 303A. Preparación de dimetil 2-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)amino)maleato



A una solución de 4-(benciloxi)-2-fluoroanilina (1,5 g, 6,9 mmol) en MeOH (20 ml), se agregó dimetil but-2-indioato (1,3 g, 9,0 mmol). Después de agitar durante 5 min, la reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 120 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g, 4,0 mmol, 58 % de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.44 (s, 1H),

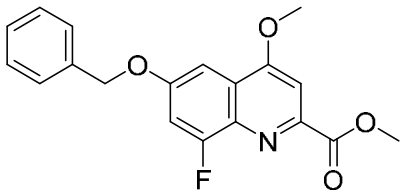
7.45-7.31 (m, 5H), 6.90 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=12.2, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS (ESI) 360.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 303B. Preparación de metil 6-(benciloxi)-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato



Una mezcla de reacción de Intermediario 303A (1,4 g, 4,0 mmol) y difenil éter (9 ml) se agitó a reflujo. Después de 30 min, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (120 ml), después de lo cual se formó un sólido gomoso. El licor madre se decantó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 120 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 100% de B; velocidad de flujo = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,85 g, 2,6 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido *beige*. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.20-9.04 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 328.1 (M+H).

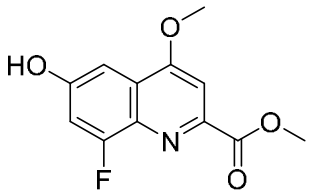
ETAPA C. Intermediario 303C. Preparación de metil 6-(benciloxi)-8-fluoro-4-metoxiquinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 303B (90 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se agregaron iodometano (0,051 ml, 0,83 mmol) y K_2CO_3 (110 mg, 0,83 mmol). La reacción se agitó a 60 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (86 mg, 0,25 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 342.0 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 303D. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4-metoxiquinolin-2-carboxilato



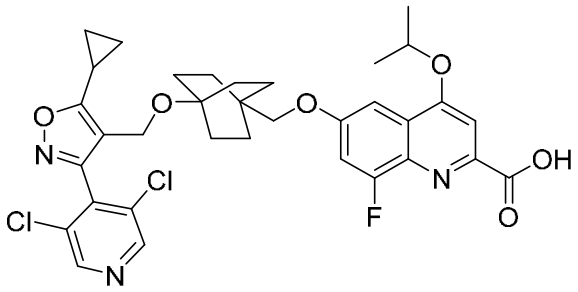
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 303C como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 7.57-7.51 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.09 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 252.0 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 303

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 303D: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78(s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 642 (M+H).

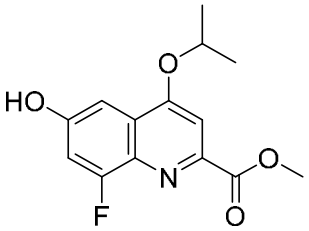
EJEMPLO 304

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



(304)

ETAPA A. Intermediario 304A. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato



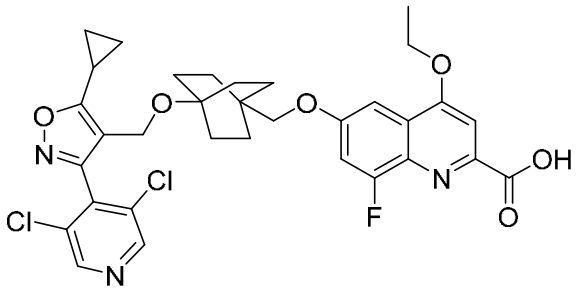
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando Intermediario 303B y 2-iodopropano como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58-10.15 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-6.93 (m, 2H), 5.58-4.83 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (d, *J*=6.1 Hz, 6H). MS (ESI) 280.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 304

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 304A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.00 (dt, *J*=11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.41 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 670 (M+H).

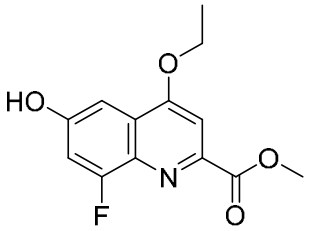
EJEMPLO 306

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



(306)

ETAPA A. Intermediario 306A. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4-etoxiquinolin-2-carboxilato



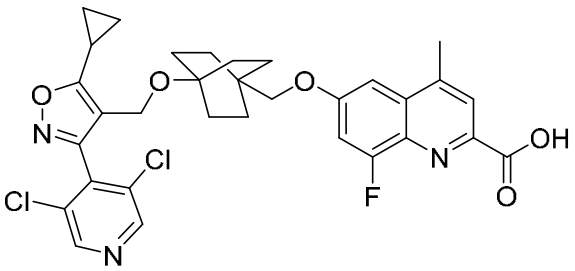
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando Intermediario 303B y iodoetano como material de inicio: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.11 (m, 2H), 4.36 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (t, *J*=6.9 Hz, 3H). MS (ESI) 266.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 306

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 306A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.38 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.48 (br t, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 656 (M+H).

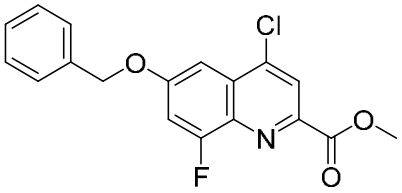
EJEMPLO 307

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metilquinolin-2-carboxílico



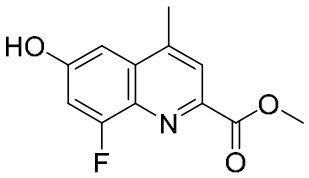
(307)

ETAPA A. Intermediario 307A. Preparación de metil 6-(benciloxi)-4-cloro-8-fluoroquinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 303B (320 mg, 0,96 mmol) en DCM (8 ml) se agregaron cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,9 mmol) y DMF (1 gota). La reacción se agitó a 55 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70% de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (290 mg, 0,84 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) 346.0 (M+H)

ETAPA B. Intermediario 307B. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4 metilquinolin-2-carboxilato



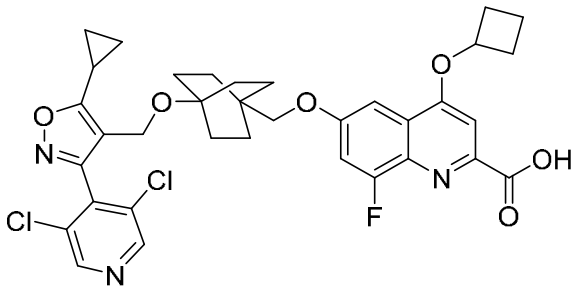
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C (Etapa B y C), usando Intermediario 307A y ácido metil borónico como material de inicio: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (dd, *J*=12.1, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). MS (ESI) 236.0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 307

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 307B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 626 (M+H).

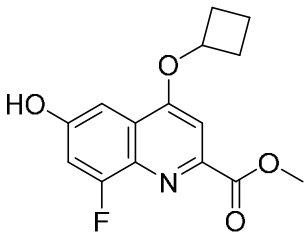
EJEMPLO 308

Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



(308)

ETAPA A. Intermediario 308A. Preparación de metil 4-ciclobutoxi-8-fluoro-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando Intermediario 303B y bromociclobutano como material de inicio: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 2H). MS (ESI) 292.1 (M+H).

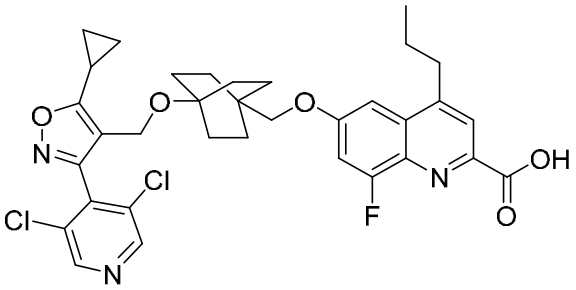
ETAPA B. EJEMPLO 308

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 308A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s,

2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.05 (br t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.88 (q, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 12. MS (ESI) 682 (M+H).

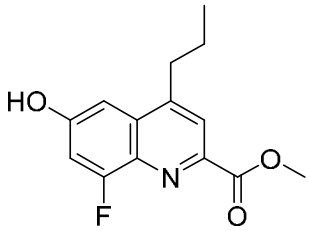
EJEMPLO 309

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-propilquinolin-2-carboxílico



(309)

ETAPA A. Intermediario 309A. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4-propilquinolin-2-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C (Etapa B y C), usando Intermediario 307A y ácido propil borónico como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.15-7.95 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.06 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS (ESI) 264.0 (M+H).

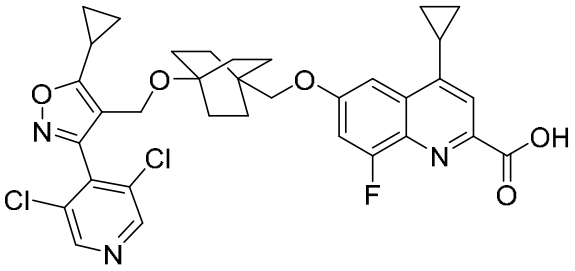
ETAPA B. EJEMPLO 309

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 309A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br d, *J*=10.9 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.95 (t, *J*=7.3 Hz,

3H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 654 (M+H).

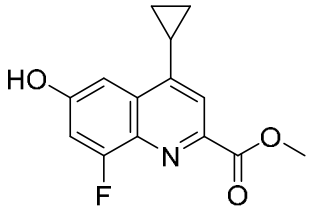
EJEMPLO 311

Ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



(311)

ETAPA A. Intermediario 311A. Preparación de metil 4-ciclopropil-8-fluoro-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato



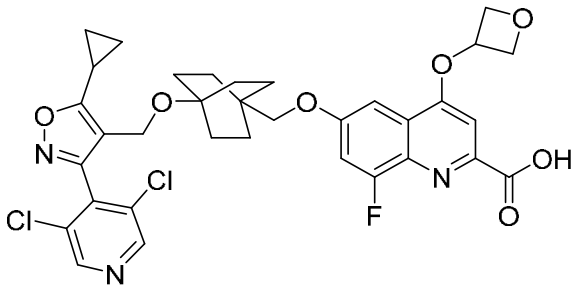
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C (Etapa B y C), usando Intermediario 307A y ácido ciclopropilborónico como material de inicio: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*=12.0, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*=4.8 Hz, 6H), 3.07-2.91 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.16 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 2H), 0.98 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.86 (dd, *J*=5.3, 1.8 Hz, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 311

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 311A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.89-0.81(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 9. MS (ESI) 653 (M+H).

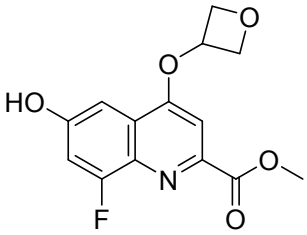
EJEMPLO 312

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico



(312)

ETAPA A. Intermediario 312A. Preparación de metil 8-fluoro-6-hidroxi-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxilato



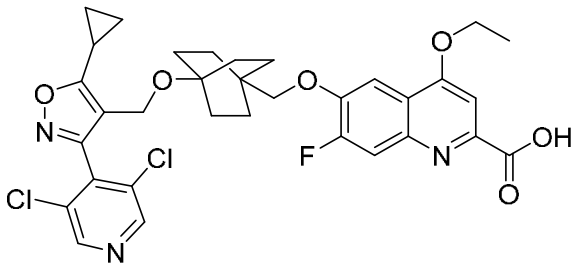
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando Intermediario 303B y 3-iodooxetano como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25-10.33 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J*=7.7, 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 294.1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 312

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 312A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.37 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.04 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.82-4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 47. MS (ESI) 685 (M+H).

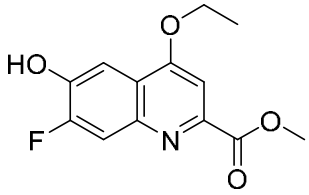
EJEMPLO 313

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-7-fluoroquinolin-2-carboxílico



(313)

ETAPA A. Intermediario 313A. Preparación de metil 4-etoxi-7-fluoro-6-hidroxi-quinolin-2-carboxilato



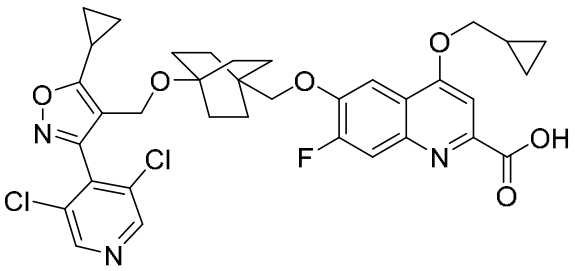
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando 4-amino-2-fluorofenol y iodoetano como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.98-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.54 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.48 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 280.1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 313

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 313A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.34 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.46 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 48. MS (ESI) 657 (M+H).

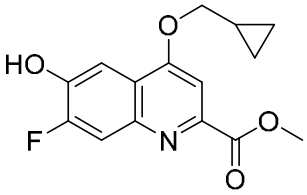
EJEMPLO 314

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoroquinolin-2-carboxílico



(314)

ETAPA A. Intermediario 314A. Preparación de metil 4-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-6-hidroxi-quinolin-2-carboxilato



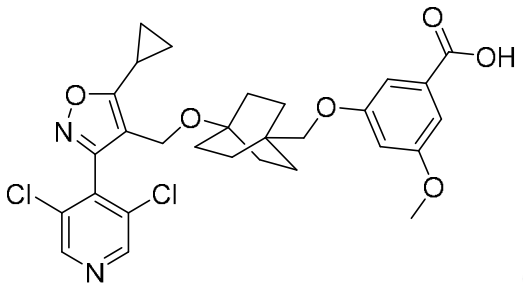
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 303D (Etapa C y D), usando 4-amino-2-fluorofenol y (bromometil)ciclopropano como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.98-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.53 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.12 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 2H), 0.52-0.42 (m, 2H). MS (ESI) 306.1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 314

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 314A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.85 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 7H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS (ESI) 683 (M+H).

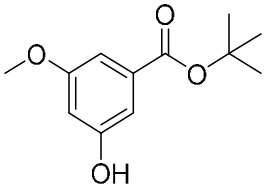
EJEMPLO 321

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico



(321)

ETAPA A. Intermediario 321A. Preparación de *ter*-butil 3-hidroxi-5-metoxibenzoato



A una solución de ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico (80 mg, 0,48 mmol) en THF (3 ml) y *t*-butanol (0,30 ml, 3,1 mmol), se agregó por goteo *ter*-butil (*E*)-*N*,*N*'-diisopropilcarbamimidato (190 mg, 0,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 80 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,18 mmol, 38 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.20 (dd, *J*=2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.62 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 225.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 321

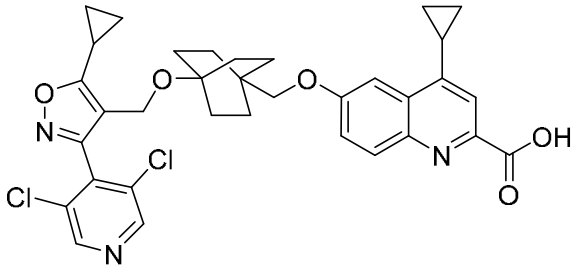
Etapa 1: Intermediario 276A (18 mg, 0,043 mmol), Intermediario 321A (11 mg, 0,047 mmol), Ph_3P (17 mg, 0,064 mmol) y diisopropil (*E*)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,013 ml, 0,064 mmol) se disolvieron en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C en un vial sellado. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de

15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min) para obtener *t*-butil éster (15 mg, 0,024 mmol, 56 % de rendimiento) como un líquido transparente.

Etapa 2: El *t*-butil éster de la Etapa 1 anterior (15 mg, 0,024 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 1 M (acuoso) (0,24 ml, 0,24 mmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 30 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 26-66% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 45 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,5 mg, 20 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.00 (br d, *J*=17.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (br d, *J*=11.3 Hz, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 573.2 (M+H).

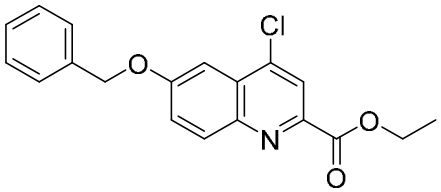
EJEMPLO 324

Ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



(324)

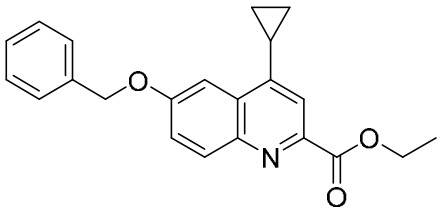
ETAPA A. Intermediario 324A. Preparación de etil 6-(benciloxi)-4-cloroquinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de etil 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-

carboxilato (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml), se agregaron cloruro de oxalilo (0,62 ml, 1,2 mmol) y DMF (1 gota). La reacción se agitó a 55 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (93 mg, 0,27 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 342.0 (M+H).

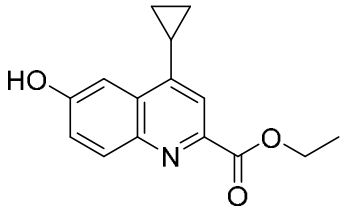
ETAPA B. Intermediario 324B. Preparación de etil 6-(benciloxi)-4-ciclopropilquinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 324A (45 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó ácido ciclopropilborónico (28 mg, 0,33 mmol) y K_2CO_3 (64 mg, 0,46 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min, se agregó aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (9,6 mg, 0,013 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,058 mmol, 44 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.25 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.45 (t, *J*=7.4 Hz,

2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H). MS (ESI) 348.0 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 324C. Preparación de etil 4-ciclopropil-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato



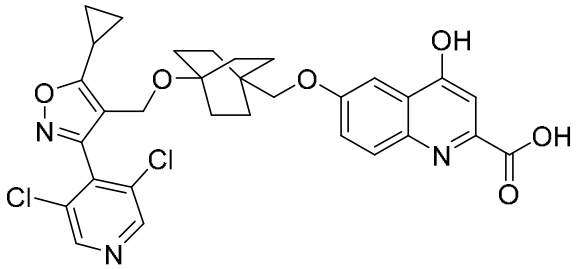
Una solución agitada de Intermediario 324B (63 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (3 ml) se desgasificó con N_2. A esta mezcla se agregó paladio sobre carbón (29 mg, 0,0027 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de carbón activado). La reacción se agitó en H_2 (1 atm, globo) durante 4 h. Se observó una mezcla de productos de *n*-propilo y ciclopropilo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg, 0,097 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.88-8.42 (m, 1H), 8.11 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 258.2 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 324

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 324C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.05 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=10.3 Hz, 2H), 7.47 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.29-1.12 (m, 5H), 1.08 (br s, 2H), 0.85 (br d, *J*=3.6 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 634.2 (M+H).

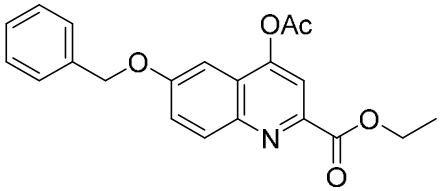
EJEMPLO 327

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-hidroxiquinolin-2-carboxílico



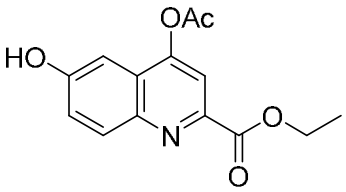
(327)

ETAPA A. Intermediario 327A. Preparación de etil 4-acetoxi-6-(benciloxi)quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de etil 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato (80 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se agregó base de Hunig (0,086 ml, 0,50 mmol) y cloruro de acetilo (0,021 ml, 0,30 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.34 (m, 6H), 7.22 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.54 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 366.1 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 327B. Preparación de etil 4-acetoxi-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato



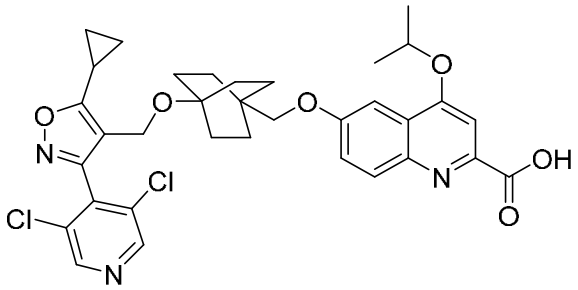
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 327A como material de inicio: (54 mg, 0,196 mmol, 90 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.69 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 276.1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 327

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 327B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.96 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 610.3 (M+H).

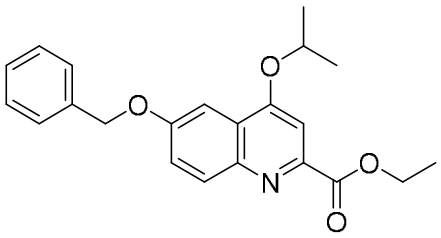
EJEMPLO 328

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



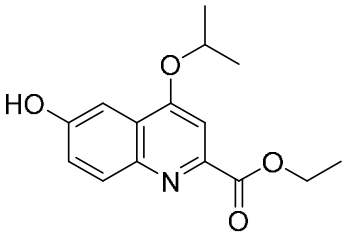
(328)

ETAPA A. Intermediario 328A. Preparación de etil 6-(benciloxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de etil 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato (80 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se agregaron 2-iodopropano (126 mg, 0,74 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,74 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (56 mg, 0,15 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.13 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.94 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.54 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 9H). MS (ESI) 366.2 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 328B. Preparación de etil 6-hidroxi-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato



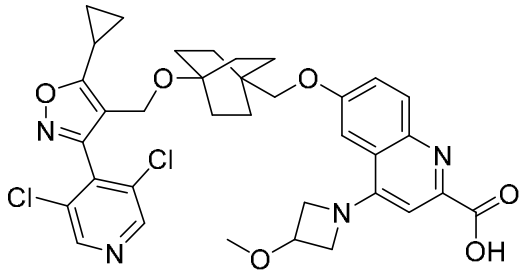
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 328A como material de inicio: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.68-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, *J*=9.2, 2.9 Hz, 1H), 4.91 (spt, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.47 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.46 (d, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 276.2 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 328

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 328B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.14-4.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.45 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.44-1.36 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 15. MS (ESI) 652.3 (M+H).

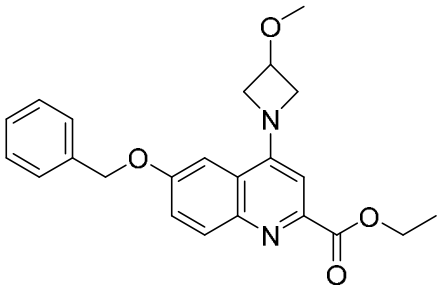
EJEMPLO 329

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)quinolin-2-carboxílico



(329)

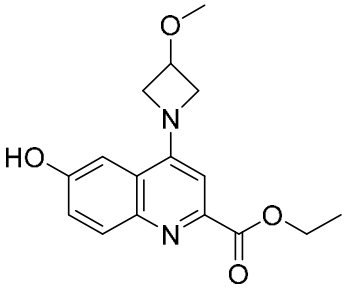
ETAPA A. Intermediario 329A. Preparación de etil 6-(benciloxi)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 324A (40 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml), se agregaron 3-metoxiazetidina (100 mg, 1,2 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,8 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 %

de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 0,069 mmol, 59 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.13 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.14 (dd, *J*=8.8, 3.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 393.1 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 329B. Preparación de etil 6-hidroxi-4-(3-metoxiazetidin-1-il) quinolin-2-carboxilato



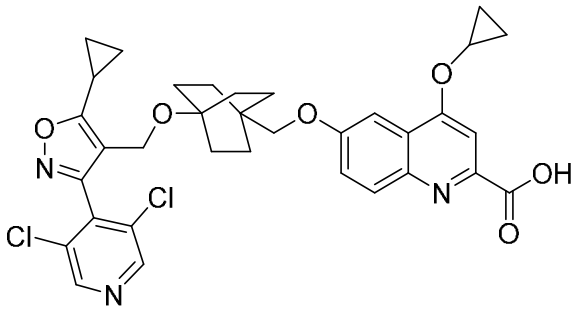
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 329A como material de inicio (16 mg, 0,053 mmol, 77 % de rendimiento): ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.87 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (dd, *J*=8.8, 6.6 Hz, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 303.1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 329

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 329B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 8.16 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.35 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 679.3 (M+H).

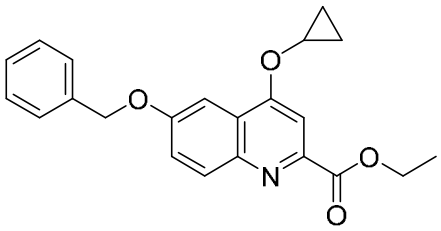
EJEMPLO 331

Ácido 4-ciclopropoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



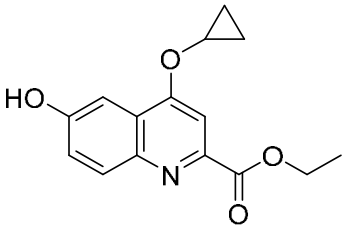
(331)

ETAPA A. Intermediario 331A. Preparación de etil 6-(benciloxi)-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato



Una mezcla de Pd_2dba_3 (6,7 mg, 7,3 µmol), Cs_2CO_3 (48 mg, 0,15 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (14 mg, 0,022 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. Se agregaron Intermediario 324A (25 mg, 0,073 mmol) y ciclopropanol (8,5 mg, 0,15 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 5m C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 0 % de B a 100 % de B durante 12 min + 3 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, en donde A = 90:10:0,1 H_2O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 MeOH:H_2O:TFA) para obtener el compuesto del título (12 mg, 0,033 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.41 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (br dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.22 (tt, *J*=5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.51 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.18-1.00 (m, 4H). MS (ESI) 364.1 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 331B. Preparación de etil 4-ciclopropoxi-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato



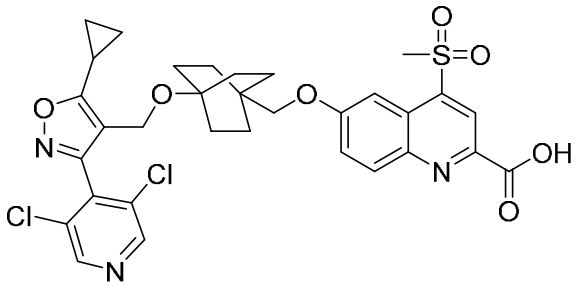
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 331A como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.06 (tt, *J*=5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.05-0.85 (m, 4H). MS (ESI) 274.1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 331

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 331B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.05 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.54 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H), 0.96 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.86 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 650.2 (M+H).

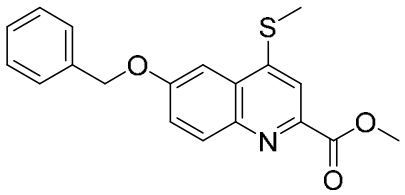
EJEMPLO 332

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxílico



(332)

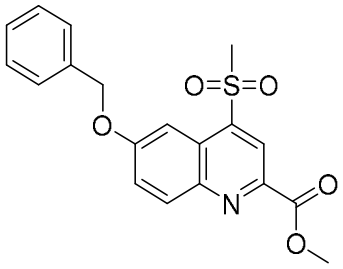
ETAPA A. Intermediario 332A. Preparación de metil 6-(benciloxi)-4-(metiltio)quinolin-2-carboxilato



Etapa 1: A una solución agitada de Intermediario 324A (35 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó tiometóxido de sodio (14 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se agregó una cantidad adicional de tiometóxido de sodio (70 mg, 1,1 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el ácido como un sólido amarillo. MS (ESI) 326.1 (M+H).

Etapa 2: Al producto de la Etapa 1 anterior disuelto en DMF (1 ml), se agregaron K_2CO_3 (38 mg, 0,28 mmol) y yoduro de metilo (0,14 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se dividió en salmuera y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (44 mg, 0,13 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.19 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) 340.1 (M+H).

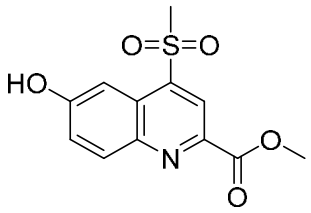
ETAPA B. Intermediario 332B. Preparación de metil 6-(benciloxi)-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 332A (42 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml), se agregó *m*CPBA (140 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en

$MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, 0,094 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). MS (ESI) 372.1 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 332C. Preparación de metil 6-hidroxi-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, usando Intermediario 332A como material de inicio: (12 mg, 0,043 mmol, 45 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). MS (ESI) 282.0 (M+H).

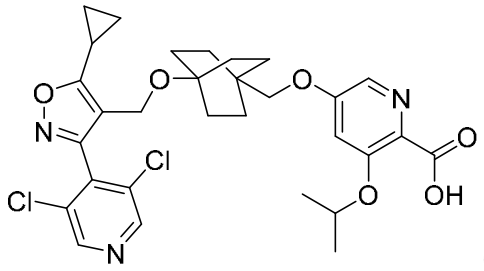
ETAPA D. EJEMPLO 332

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 332C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.58 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 830. MS (ESI) 672.1 (M+H).

EJEMPLO 334

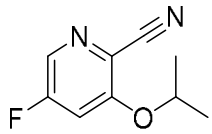
Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)

biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-isopropoxipicolínico



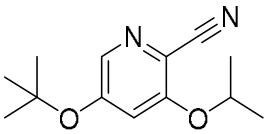
(334)

ETAPA A. Intermediario 334A. Preparación de 5-fluoro-3-isopropoxipicolinonitrilo



A una solución agitada de isopropóxido de sodio (82 mg, 1,0 mmol) en 2-propanol (2 ml), se agregó 3,5-difluoropicolinonitrilo (140 mg, 1,0 mmol) en 2-propanol (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una cantidad adicional de isopropóxido de sodio (30 mg), y la reacción se completó después de 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,33 mmol, 33 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J*=12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.47 (d, *J*=6.1 Hz, 6H). MS (ESI) 180.3 (M+H).

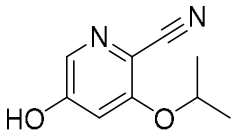
ETAPA B. Intermediario 334B. Preparación de 5-(*ter*-butoxi)-3-isopropoxipicolinonitrilo



A una solución agitada de Intermediario 334A (62 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se agregó *ter*-butóxido de sodio (0,38 ml, 0,38 mmol) (1 M en THF).

La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (70 mg, 0,30 mmol, 87 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, *J*=6.2 Hz, 6H). MS (ESI) 235.2 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 334C. Preparación de 5-hidroxi-3-isopropoxipicolinonitrilo



A una solución agitada de Intermediario 334B (70 mg, 0,30 mmol) en DCM (6 ml) se agregó TFA (0,23 ml, 3,0 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,22 mmol, 75 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.93 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.68 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.44 (d, *J*=6.1 Hz, 6H). MS (ESI) 179.2 (M+H).

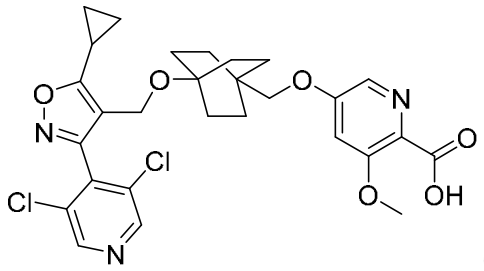
ETAPA D. EJEMPLO 334

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos combinados descritos para las síntesis del Intermediario 276B y Ejemplo 278 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 334C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.53 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.43-

1.34 (m, 6H), 1.27 (br d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 21. MS (ESI) 602.2 (M+H).

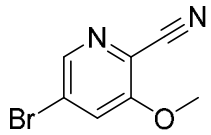
EJEMPLO 335

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metoxipicolínico



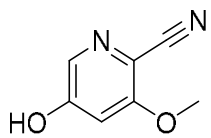
(335)

ETAPA A. Intermediario 335A. Preparación de 5-bromo-3-metoxipicolinonitrilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (530 mg, 2,3 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C, se agregó metóxido de sodio (0,58 ml, 2,5 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (300 mg, 1,4 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.38 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 215.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 335B. Preparación de 5-hidroxi-3-metoxipicolinonitrilo



A una solución agitada de Intermediario 335A (54 mg, 0,25 mmol) en

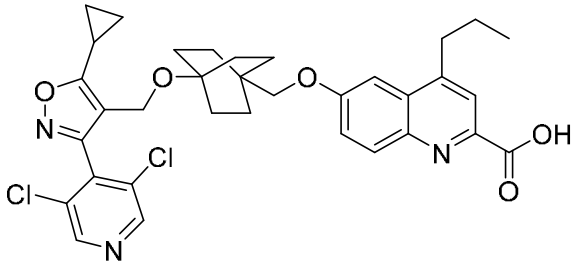
DMSO (0,5 ml), se agregaron ácido acetohidroxámico (57 mg, 0,76 mmol) y K_2CO_3 (180 mg, 1,3 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.85 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 151.2 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 335

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos combinados descritos para las síntesis del Intermediario 276B y Ejemplo 278 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 335B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.78 (br s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.51 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 574.2 (M+H).

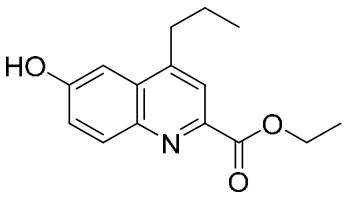
EJEMPLO 338

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-propilquinolin-2-carboxílico



(338)

ETAPA A. Intermediario 338A. Preparación de etil 6-hidroxi-4-propilquinolin-2-carboxilato



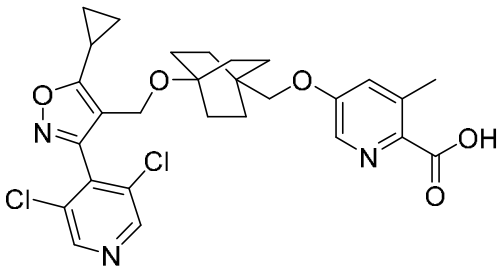
A una solución agitada de Intermediario 324B (85 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml), se agregaron paladio sobre carbón (26 mg, 0,024 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de carbón activado) y formiato de amonio (150 mg, 2,5 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (55 mg, 0,21 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.05 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 1.74 (sxt, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS (ESI) 260.1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 338

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 338A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.04 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.07 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.58 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.98 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 636.3 (M+H).

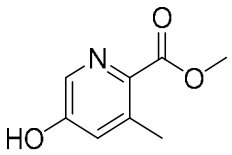
EJEMPLO 348

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico



(348)

ETAPA A. Intermediario 348A. Preparación de metil 5-hidroxi-3-metilpicolinato



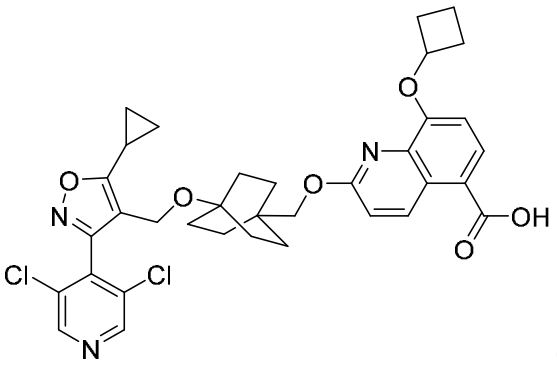
A una solución agitada de metil 5-bromo-3-metilpicolinato (70 mg, 0,30 mmol) en DMSO (600 µl) se agregaron ácido acetohidroxámico (69 mg, 0,91 mmol) y K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (17 mg, 0,10 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, acetona) δ 9.46 (br s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) 168.2 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 348

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 348A: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.09 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.33 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 59. MS (ESI) 558.1 (M+H).

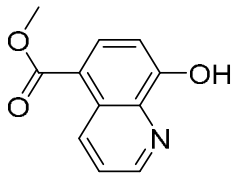
EJEMPLO 349

Ácido 8-ciclobutoxi-2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico



(349)

ETAPA A. Intermediario 349A. Preparación de metil 8-hidroxiquinolin-5-carboxilato

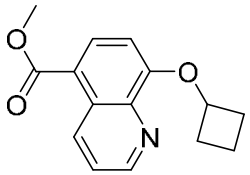


Etapa 1: A una suspensión agitada de ácido 3-amino-4-hidroxibenzoico (2,0 g, 13 mmol) en HCl 6 M (acuoso) (10 ml), se agregó por goteo acrilaldehído (1,1 g, 20 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó NH_4OH concentrado hasta pH ~9, y la mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido. El filtrado se acidificó con AcOH glacial hasta pH 4-5, y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se suspendió en acetona/agua 1:1 (30 ml), y el producto se recolectó mediante filtración al vacío para obtener el ácido deseado (1,5 g) como un sólido marrón claro.

Etapa 2: El ácido crudo se disolvió en MeOH (15 ml) y 1 ml de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (290 mg, 1,4 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.53 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J*=4.1, 1.7

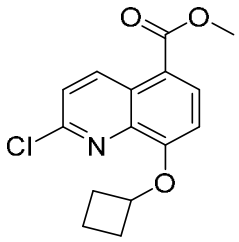
Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). MS (ESI) 204.2 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 349B. Preparación de ciclobutil 8-ciclobutoxiquinolin-5-carboxilato



El Intermediario 349A (84 mg, 0,41 mmol), bromociclobutano (84 mg, 0,62 mmol) y Cs_2CO_3 (400 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en DMF seca (1 ml) y se agitaron a 95 °C en un vial sellado. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (103 mg, 0,40 mmol, 97 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.45 (dd, *J*=8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.93 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H). MS (ESI) 258.2 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 349. Preparación de metil 2-cloro-8-ciclobutoxiquinolin-5-carboxilato



Etapa 1: A una suspensión agitada de Intermediario 349B (103 mg, 0,40 mmol) en DCM (3 ml) se agregó *m*CPBA (150 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM. La

capa orgánica se lavó con solución (acuosa) de metabisulfito de sodio, $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un *N*-óxido crudo (130 mg, 0,48 mmol, 119 % de rendimiento) como un sólido amarillo (contiene algo de *m*CPBA). MS (ESI) 274.2 (M+H).

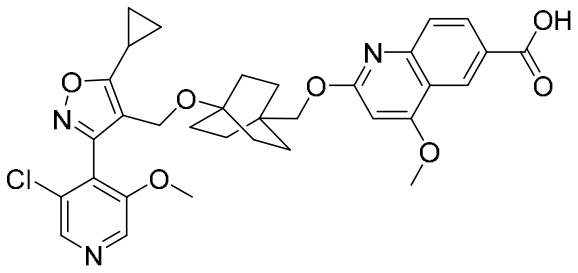
Etapa 2: A una solución del producto de la etapa 1 anterior (130 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml), se agregaron oxicloruro de fósforo (0,053 ml, 0,57 mmol) y DMF (0,018 ml, 0,24 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, la reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,17 mmol, 36 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.45 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.93 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H). MS (ESI) 292.1 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 349

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104, mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 349C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.74 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.67 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.61-1.53 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 664.1 (M+H).

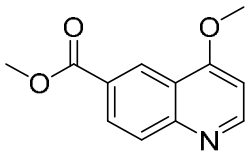
EJEMPLO 350

Ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-6-carboxílico



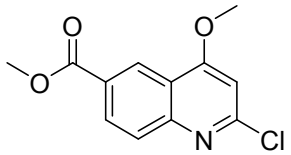
(350)

ETAPA A. Intermediario 350A. Preparación de metil 4-metoxiquinolin-6-carboxilato



A una suspensión agitada de metil 4-bromoquinolin-6-carboxilato (130 mg, 0,47 mmol) en MeOH (3 ml) se agregó metóxido de sodio (0,22 ml, 0,94 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se disolvió en MeOH (3 ml). A esta solución se agregó H_2SO_4 concentrado (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (74 mg, 0,34 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.97 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.84 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). MS (ESI) 218.2 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 350B. Preparación de metil 2-cloro-4-metoxiquinolin-6-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

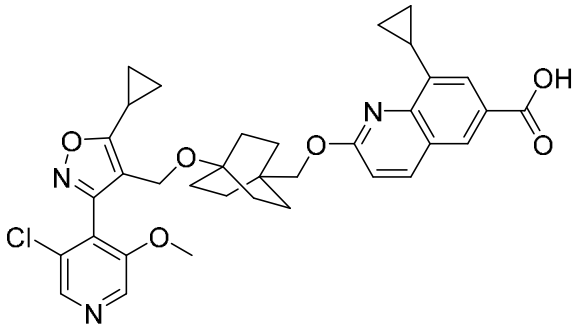
para la síntesis del Intermediario 349C, sustituyendo el Intermediario 350A cuando correspondiese: (47 mg, 0,19 mmol, 24 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 252.1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 350

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104, mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 350B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J*=13.2, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=3.3 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 890. MS (ESI) 620.4 (M+H).

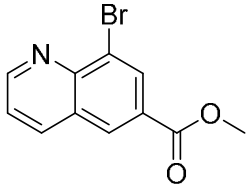
EJEMPLO 351

Ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-ciclopropilquinolin-6-carboxílico



(351)

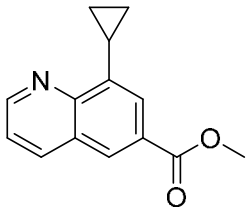
ETAPA A. Intermediario 351A. Preparación de metil 8-bromoquinolin-6-carboxilato



A una suspensión agitada de ácido quinolin-6-carboxílico (350 mg, 2,0 mmol) en TFA (1 ml) y 0,3 ml de H_2SO_4 concentrado, se agregó NBS (530 mg, 3,0 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (acuoso), se secó

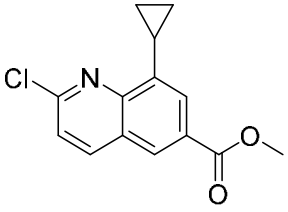
en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (170 mg, 0,64 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.98 (dd, *J*=4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 268.0 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 351B. Preparación de metil 8-ciclopropilquinolin-6-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324B, sustituyendo el Intermediario 351A cuando correspondiese: (45 mg, 0,35 mmol, 80 % de rendimiento, líquido transparente). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.07 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (tt, *J*=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H). MS (ESI) 228.2 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 351C. Preparación de metil 2-cloro-8-ciclopropilquinolin-6-carboxilato



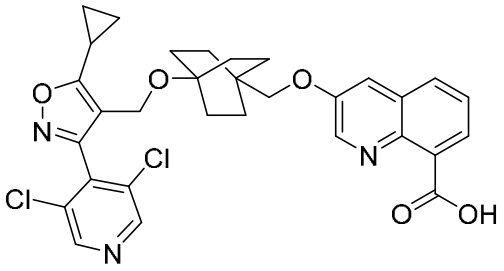
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 349C, sustituyendo el Intermediario 351B cuando correspondiese: (13 mg, 0,050 mmol, 30 % de rendimiento, líquido transparente). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.35 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 (tt, *J*=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 351

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104, mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 351C: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.56 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.20-1.00 (m, 6H), 0.82 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 630.3 (M+H).

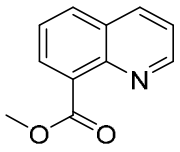
EJEMPLO 352

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-8-carboxílico



(352)

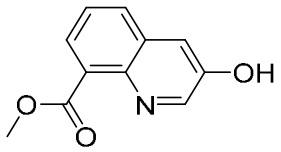
ETAPA A. Intermediario 352A. Preparación de metil quinolin-8-carboxilato



A una solución agitada de ácido quinolin-8-carboxílico (140 mg, 0,78 mmol) en MeOH (4 ml), se agregó H_2SO_4 concentrado (0,1 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en

columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg, 0,60 mmol, 77 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.07 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H). MS (ESI) 188.2 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 352B. Preparación de metil 3-hidroxiquinolin-8-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 352A (110 mg, 0,60 mmol) en ácido acético glacial (1 ml), se agregó 30 % de H_2O_2 (0,12 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 0,15 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 204.2 (M+H).

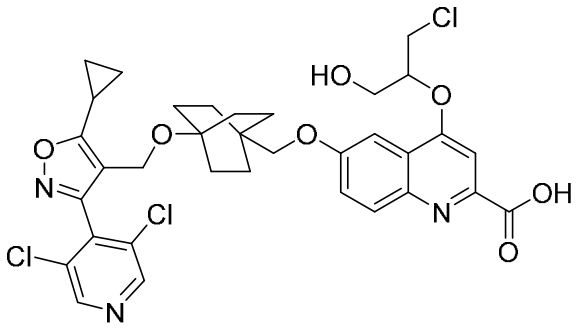
ETAPA C. EJEMPLO 352

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 352B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 3H), 8.28 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.76 (t,

J=7.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 55. MS (ESI) 594.3 (M+H).

EJEMPLO 354

Ácido 4-((1-cloro-3-hidroxipropan-2-il)oxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



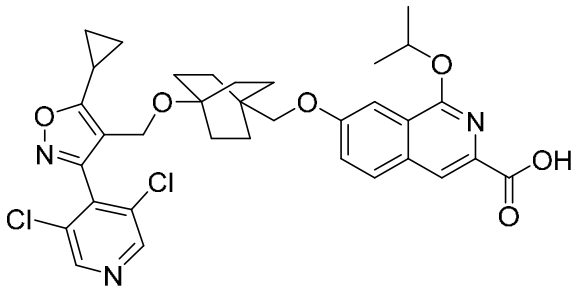
(354)

A una solución agitada del Ejemplo 361 (20 mg, 0,029 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó HCl 1 M (acuoso) (0,10 ml, 0,10 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 27 % de B, 27-67 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales UV). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título: (12 mg, 57 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 200. MS (ESI) 702.1 (M+H).

EJEMPLO 357

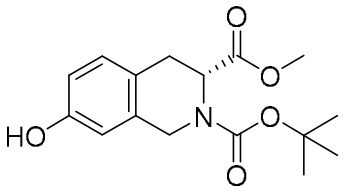
Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)

biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico



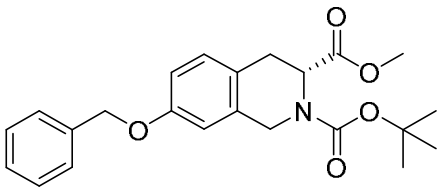
(357)

ETAPA A. Intermediario 357A. Preparación de 2-(*ter*-butil) 3-metil (*R*)-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1*H*)-dicarboxilato



A una solución agitada de ácido (*R*)-2-(*ter*-butoxicarbonil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (1,0 g, 3,4 mmol) en DCM (10 ml), se agregaron base de Hunig (1,2 ml, 6,8 mmol) y iodometano (3,4 ml, 6,8 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con NH_4Cl saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (1,5 g, 4,9 mmol, 143 % de rendimiento) como un líquido marrón oscuro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.98-6.86 (m, 1H), 6.69-6.49 (m, 2H), 5.04 (br dd, *J*=5.9, 2.9 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.37 (br t, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (qd, *J*=7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H). MS (ESI) 308.2 (M+H).

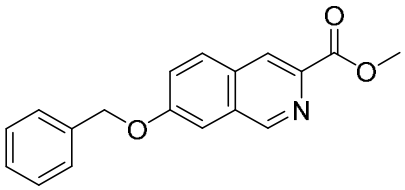
ETAPA B. Intermediario 357B. Preparación de 2-(*ter*-butil) 3-metil (*R*)-7-(benciloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1*H*)-dicarboxilato



A una solución agitada de Intermediario 357A (1,5 g, 4,9 mmol) en DMF (15 ml), se agregaron K_2CO_3 (1,0 g, 7,3 mmol) y bromuro de bencilo (0,76 ml, 6,3 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se

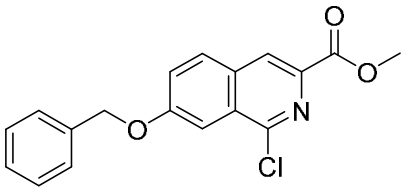
diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,88 g, 2,2 mmol, 45 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.49-7.38 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 398.2 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 357C. Preparación de metil 7-(benciloxi)isoquinolin-3-carboxilato



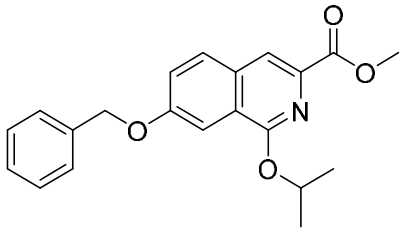
Una solución agitada de Intermediario 357B (880 mg, 2,2 mmol) en HCl 0,4 M (acuoso) (5,5 ml, 22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se disolvió en tolueno (5 ml). A esta mezcla se agregó DDQ (1,0 g, 4,4 mmol), y la reacción se agitó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (230 mg, 0,78 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 294.1 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 357D. Preparación de metil 7-(benciloxi)-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 349C, sustituyendo el Intermediario 357C cuando correspondiese: (74 mg, 0,23 mmol, 58 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). MS (ESI) 328.1 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 357E. Preparación de metil 7-(benciloxi)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxilato

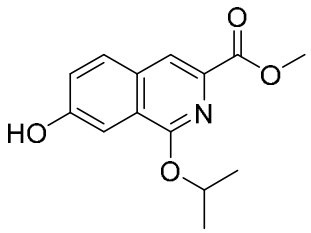


Etapa 1: A una solución agitada de Intermediario 357D (62 mg, 0,19 mmol) en 2-propanol (1,9 ml), se agregó isopropóxido de sodio (62 mg, 0,76 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el ácido (110 mg). MS (ESI) 338.2 (M+H).

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 anterior disuelto en acetona (5 ml) se agregaron K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol) y iodometano (40 mg, 0,285 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,057 mmol, 30 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-

d) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.75 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.3 Hz, 6H). MS (ESI) 352.2 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 357F. Preparación de metil 7-hidroxi-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxilato



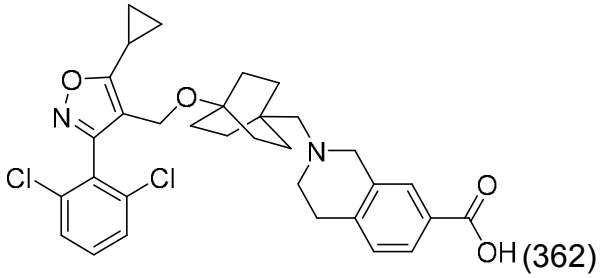
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 324C, sustituyendo el Intermediario 357E cuando correspondiese: (12 mg, 0,046 mmol, 81 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (500 MHz, ACETONA-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.57 (d, *J*=6.3 Hz, 6H). MS (ESI) 262.2 (M+H).

ETAPA G. EJEMPLO 357

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 276 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 276A e Intermediario 352B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.43 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.63 (quin, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.40 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 652.3 (M+H).

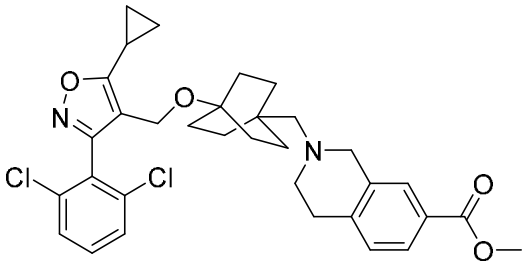
EJEMPLO 362

Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico



(362)

ETAPA A. Intermediario 362A. Preparación de metil 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato



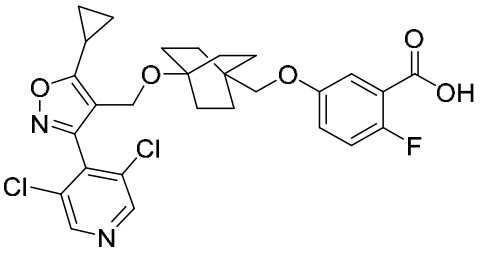
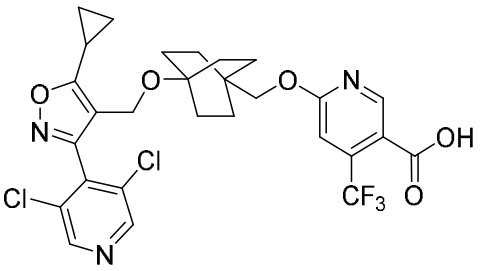
A una solución de Intermediario 121A (15 mg, 0,036 mmol) en DCE (1 ml), se agregaron metil 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato, HCl (24 mg, 0,11 mmol), AcOH glacial (2 gotas) y tamices moleculares 3 Å (100 mg), y luego, triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,025 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 12H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 595.3 (M+H).

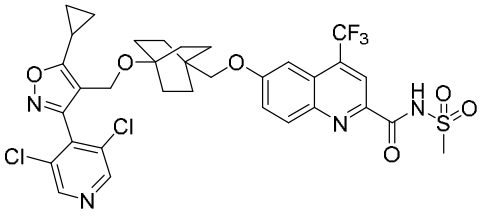
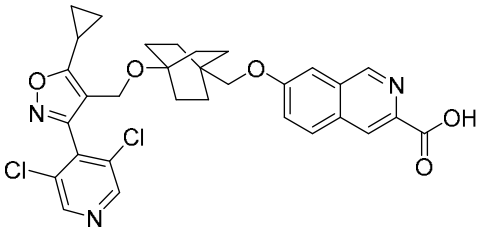
ETAPA B. EJEMPLO 362

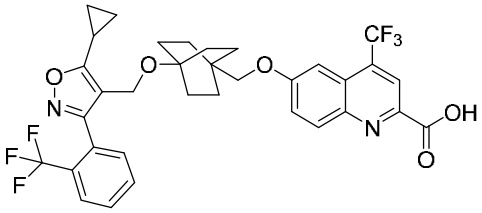
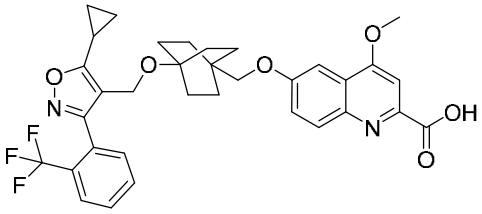
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 104 (Etapa C), usando Intermediario 362A como material de inicio: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.18 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.38 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 581.3 (M+H).

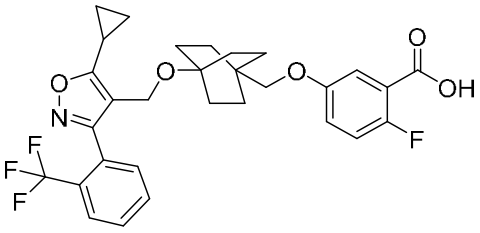
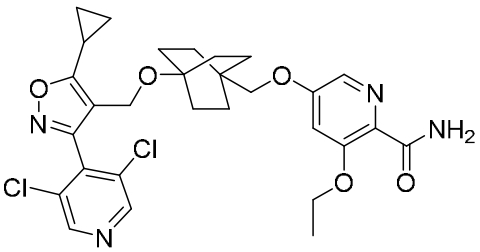
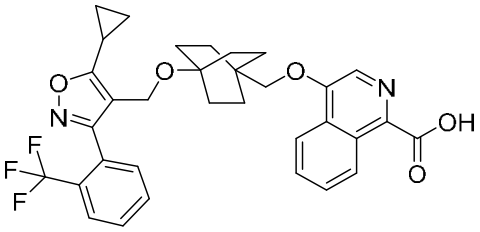
Los siguientes ejemplos (en la Tabla 6) se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

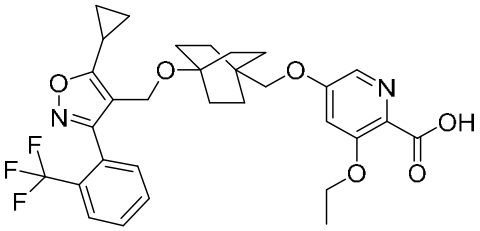
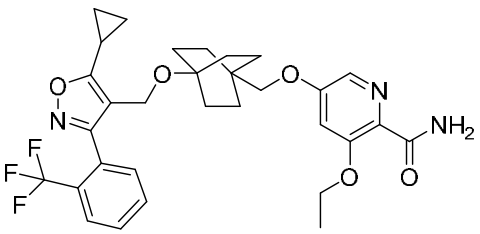
Tabla 6

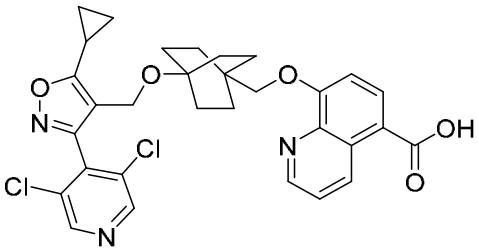
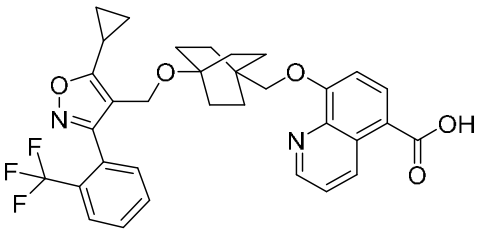
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
277	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 47. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
283	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 15. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 104

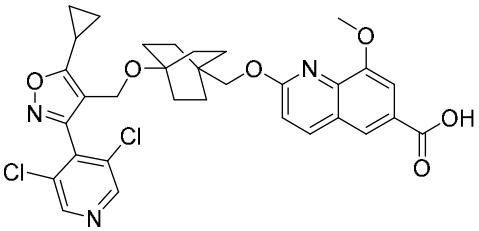
286	 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-*N*-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 19. MS (ESI) 739 (M+H).	Ej. 3
287	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 276

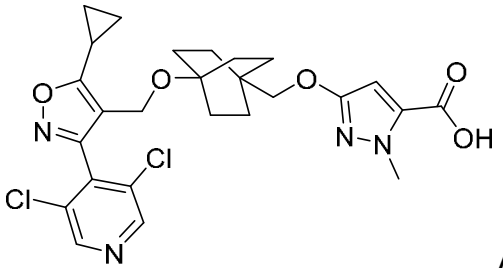
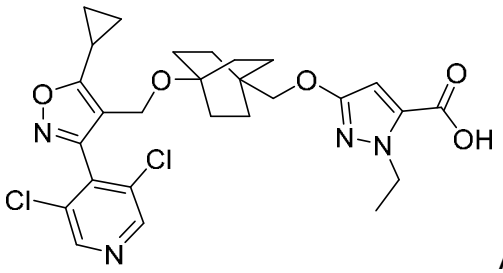
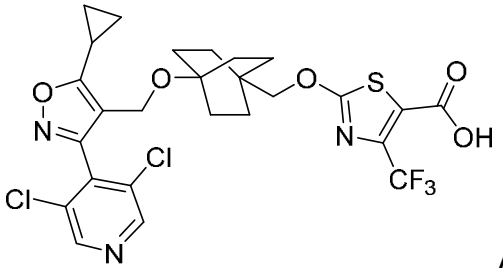
288	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92-3.64 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 276
289	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 623 (M+H)	Ej. 276

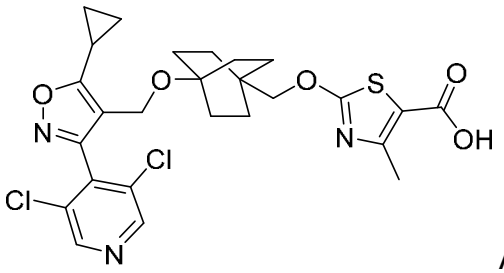
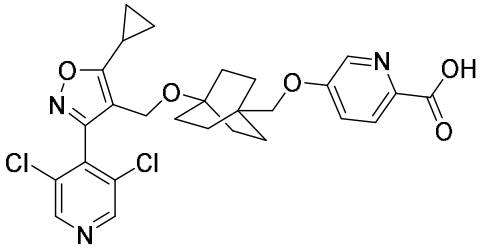
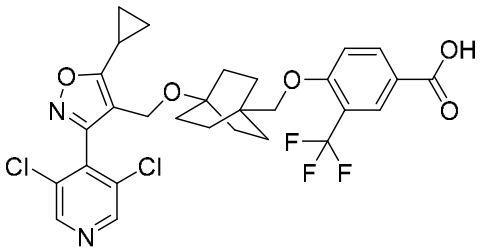
290	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 276
295	 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 278 y 279
296		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.78 (br d, *J*=7.4	Ej. 276

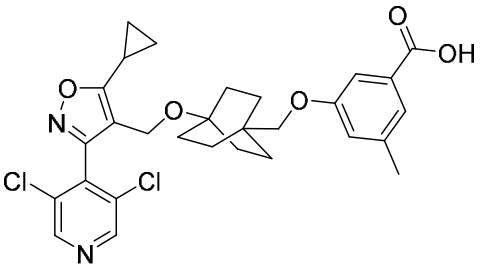
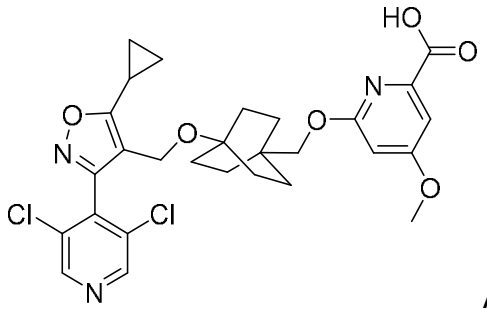
	Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico	Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 593 (M+H).	
297	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.69 (br s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.425-1.36 (m, 6H), 1.30 (br t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 543. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 278 y 279
299		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s,	Ej. 278 y 279

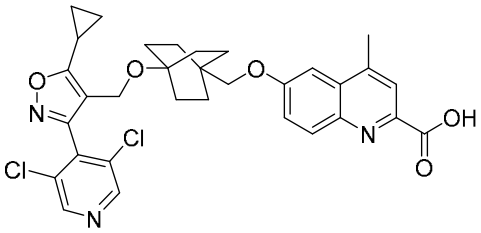
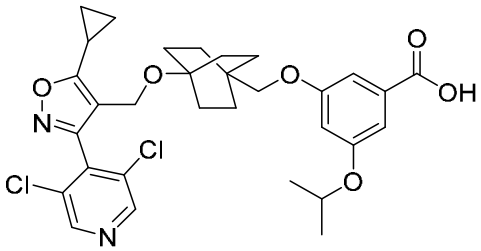
	5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida	1H), 4.09 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.31 (br t, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.14-0.90 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM)= 2300. MS (ESI) 586 (M+H).	
302	 Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45-9.34 (m, 1H), 8.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 276
305	 Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.89 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70	Ej. 276

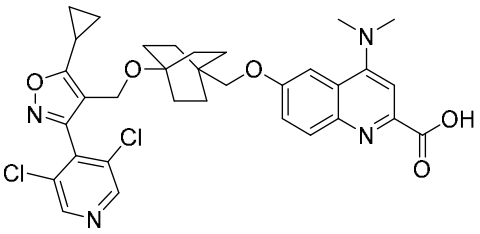
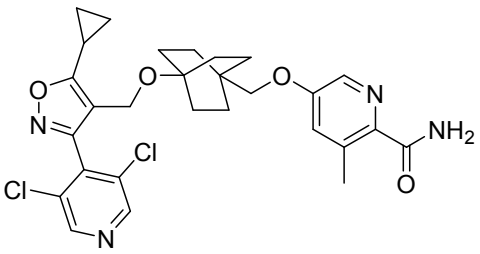
	il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico	(m, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 104. MS (ESI) 593 (M+H).	
310	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 625 (M+H).	Ej. 276

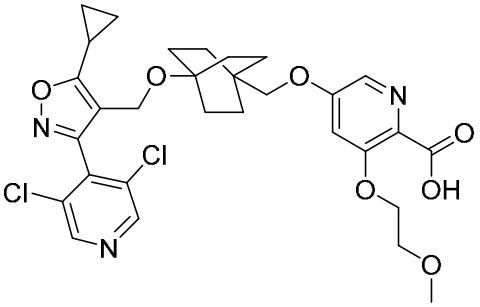
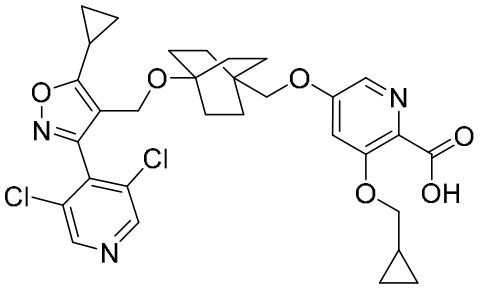
315	 Á cido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.80 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 340. MS (ESI) 547 (M+H).	Ej. 276
316	 Á cido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 64. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
317	 Á cido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC$_{50}$	Ej. 104

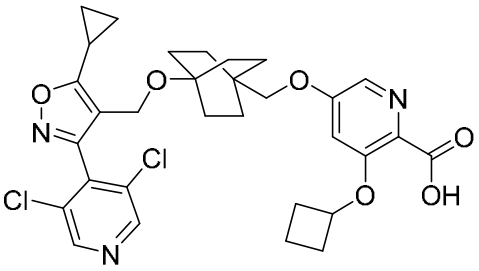
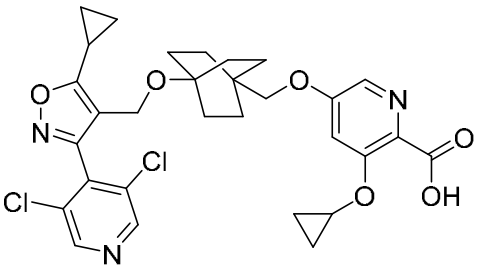
	metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico	(nM) = 210. MS (ESI) 618 (M+H)	
318	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metiltiazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 564 (M+H).	Ej. 104
319	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 543.9 (M+H).	Ej. 276
320		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.7 Hz,	Ej. 276

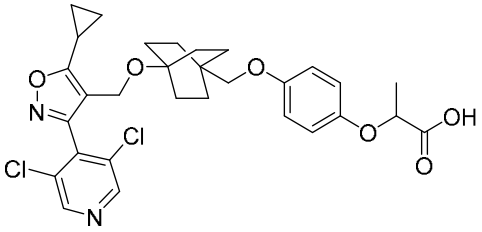
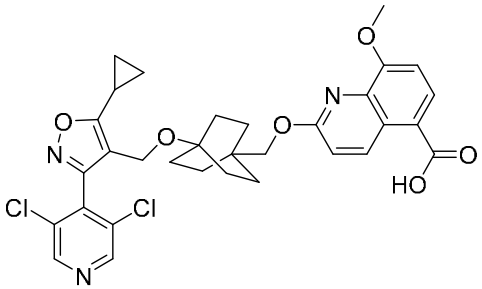
	Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)benzoico	1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 410. MS (ESI) 611.0 (M+H).	
322	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metilbenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.40-2.18 (m, 1H), 1.49 (br s, 6H), 1.33 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 557.2 (M+H).	Ej. 321
323	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxipicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7	Ej. 104

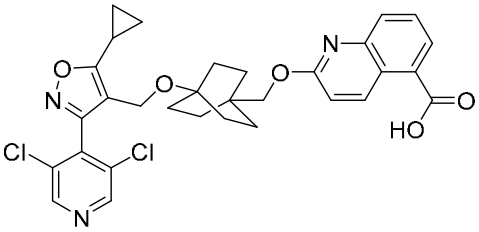
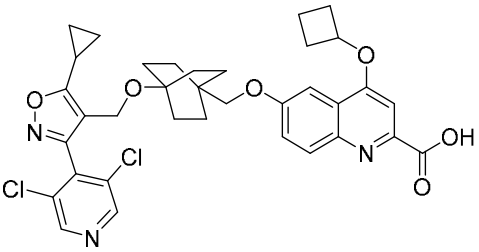
		Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 74. MS (ESI) 574.2 (M+H).	
325	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 608.4 (M+H).	Ej. 276
326	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-isopropoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (dt, *J*=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 601.2 (M+H).	Ej. 276

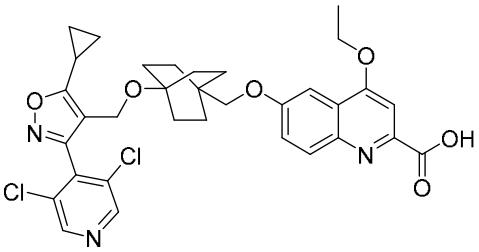
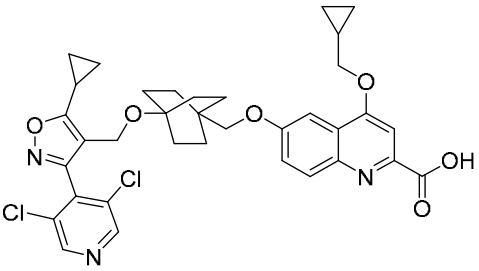
330	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(dimetilamino)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (br s, 6H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.57 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.16 (br dd, *J*=7.5, 2.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 637.1 (M+H).	Ej. 276
333	 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolinamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 540. MS (ESI) 558.0 (M+H).	Ej. 278 y 279

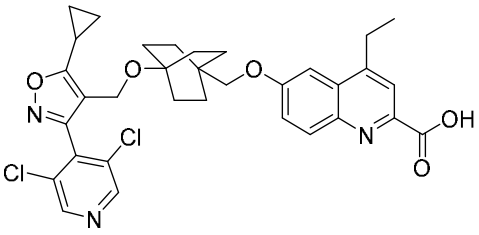
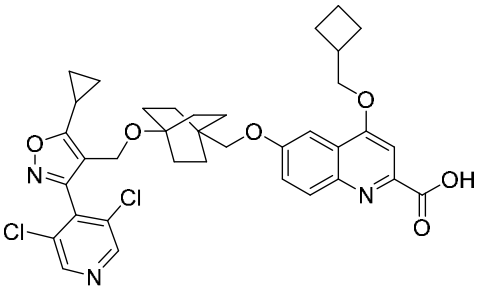
336	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-3-(2-metoxietoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77-3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 617.9 (M+H).	Ej. 278 y 279
337	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-3-(ciclopropilmetoxi) picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.24 (br d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.08 (br s, 6H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.79 (br s, 2H), 0.28 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.07 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ej. 278 y 279

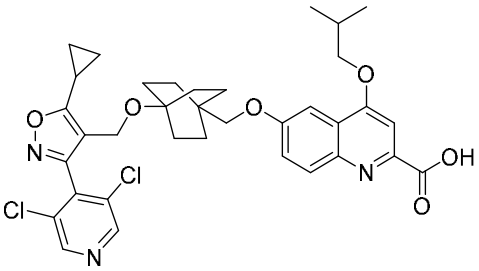
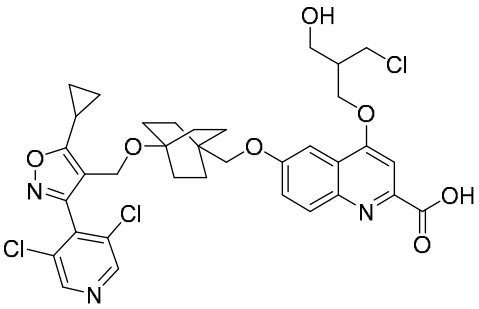
339	 Ácido 3-ciclobutoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.79 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ej. 278 y 279
340	 Ácido 3-ciclopropoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, *J*=5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.68 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 46. MS (ESI)	Ej. 278 y 279

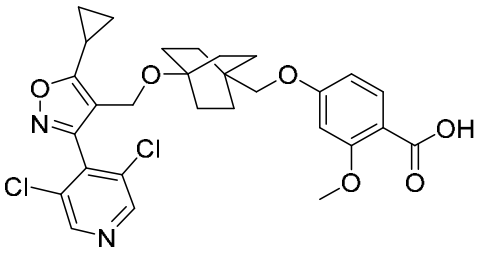
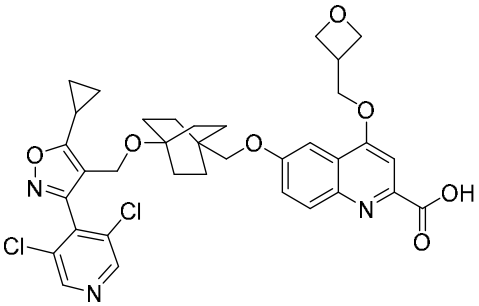
		600.2 (M+H).	
341	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenoxi)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 6.75 (s, 4H), 4.54 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.48 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 587.2 (M+H).	Ej. 276
342	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 624.2 (M+H).	Ej. 104

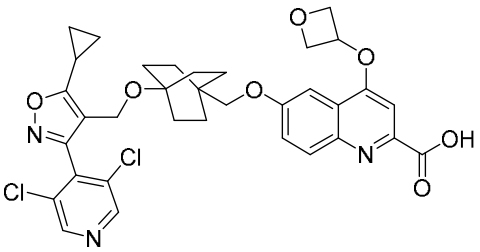
343	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 75. MS (ESI) 594.0 (M+H).	Ej. 104
344	 Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.03 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.9	Ej. 276

		Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 664.3 (M+H).	
345	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H), 1.50 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 14. MS (ESI) 638.2 (M+H).	Ej. 276
346	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi) quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.42 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.24 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.20 (br d,	Ej. 276

		J=7.9 Hz, 2H), 1.12 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.69 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.48 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 664.4 (M+H).	
347	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-etilquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.10 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43-1.27 (m, 9H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 622.3 (M+H).	Ej. 276
353	 Ácido 4-(ciclobutilmetoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)metoxi)	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14 (br d,	Ej. 276

	biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) quinolin-2-carboxílico	*J*=6.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.54 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 678.4 (M+H).	
355	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-isobutoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 666.1 (M+H).	Ej. 276
356	 Ácido 4-(3-cloro-2-(hidroximetil)	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m,	Ej. 354

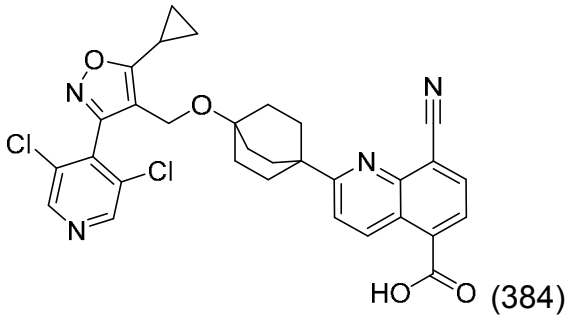
	propoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)quinolin-2-carboxílico	2H), 4.22 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 716.2 (M+H).	
358	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 573.1 (M+H).	Ej. 276
360	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 2H), 8.04 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.38	Ej. 276

	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(oxetan-3-ilmetoxi) quinolin-2-carboxílico	(br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (br d, *J*=3.4 Hz, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 680.1 (M+H).	
361	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.00 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (quin, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J*=7.3, 4.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 71. MS (ESI) 666.3 (M+H).	Ej. 276

EJEMPLO 384

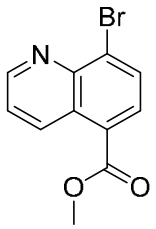
Ácido 8-ciano-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)

biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



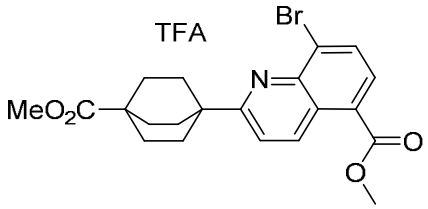
(384)

ETAPA A. Intermediario 384A. Preparación de metil 8-bromoquinolin-5-carboxilato



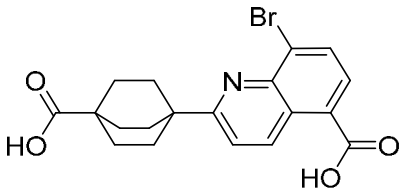
Una solución de ácido 3-amino-4-bromobenzoico (3,6 g, 17 mmol), glicerol (2,4 ml, 33 mmol) y sal sódica de ácido 3-nitrobencensulfónico (11 g, 50 mmol) en 75 % de H_2SO_4 (acuoso) (40 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h y a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó MeOH (40 ml). La reacción se agitó a 60 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se basificó con NH_4OH 12 M (acuoso). Se agregó EtOAc, y la solución se filtró. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (3,8 g, 14 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.48-9.35 (m, 1H), 9.10 (dd, *J*=3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). MS (ESI) 265.8, 267.8 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 384B. Preparación de metil 8-bromo-2-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato, TFA



A una solución de Intermediario 384A (1,8 g, 6,6 mmol), nitrato de plata (0,84 g, 4,9 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (2,1 g, 9,9 mmol) en 10 % de H_2SO_4 (acuoso) (27 ml) a 75 °C, se agregó por goteo una solución de persulfato de amonio (2,3 g, 9,9 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se basificó con NH_4OH 12 M (acuoso). La solución se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm; fase móvil B: MeOH:H_2O 90:10 con 0,1 % de TFA; fase móvil A = MeOH:H_2O 10:90 con 0,1 % de TFA; gradiente: 40 a 100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100 % de B; flujo: 20 ml/min) para obtener el compuesto del título (1,7 g, 3,9 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido *beige*. MS (ESI) 432.0, 434.0 (M+H).

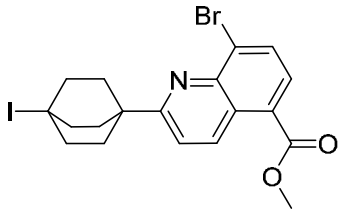
ETAPA C. Intermediario 384C. Preparación de ácido 8-bromo-2-(4-carboxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



A una solución de Intermediario 384B (0,78 g, 1,4 mmol) en THF (14 ml) y MeOH (14 ml), se agregó NaOH 1 M (acuoso) (8,5 ml, 8,5 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se acidificó con HCl 1 M (acuoso). El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,34 g, 0,83 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (500 MHz, THF) δ 7.59 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 0.30-0.21 (m, 6H), 0.16-0.06 (m, 6H). MS (ESI) 403.9,

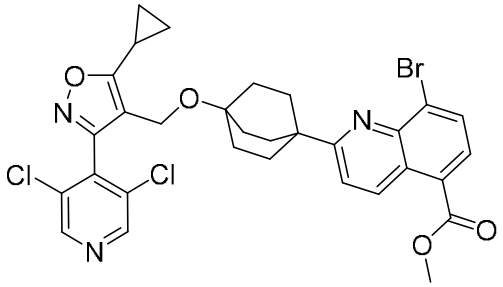
405.9 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 384D. Preparación de metil 8-bromo-2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



Una solución de Intermediario 384C (0,34 g, 0,83 mmol), diacetato de iodobenceno (0,35 g, 1,1 mmol) y yodo (0,53 g, 2,1 mmol) en clorobenceno (42 ml) se agitó a 85 °C y se irradió con LED azul. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material crudo se disolvió en DMF (9 ml), luego se agregaron K_2CO_3 (0,35 g, 2,5 mmol) y iodometano (0,10 ml, 1,7 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua (5x), salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,24 g, 0,48 mmol, 58 % de rendimiento) como un polvo blanco. MS (ESI) 499.9, 501.9 (M+H).

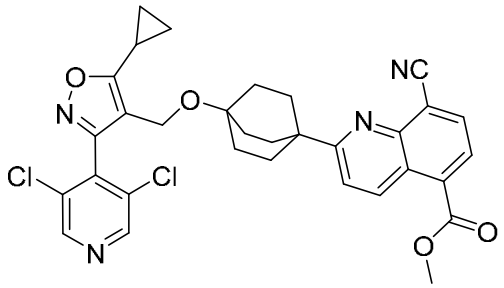
ETAPA E. Intermediario 384E. Preparación de metil 8-bromo-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



A una solución de (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol (0,10 g, 0,36 mmol) e Intermediario 384D (0,12 g, 0,24 mmol) en DCE

(0,47 ml), se agregó trifluorometansulfonato de plata (0,12 g, 0,47 mmol), y luego, 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0,21 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial de presión hasta 100 °C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna flash (cartucho de gel de sílice de fase inversa C-18 de 24 g; A = agua con 0,1 % de TFA, B = MeOH con 0,1 % de TFA; gradiente de 15 min; 20 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,061 g, 0,092 mmol, 39 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.64 (br s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.53 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 656.0, 658.0 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 384F. Preparación de metil 8-ciano-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



Un vial de presión que contenía Intermediario 384E de metilo (0,015 g, 0,023 mmol), Xantphos (2,6 mg, 4,6 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,2 mg, 4,6 µmol) y cianuro de zinc (5,4 mg, 0,046 mmol) se purgó con nitrógeno (3x) y se agregó DMF anhidra (0,23 ml). El vial de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

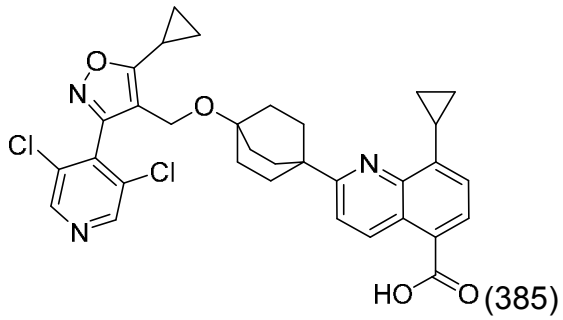
ETAPA G. EJEMPLO 384

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 384F

cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.35 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 820. MS (ESI) 589.1 (M+H).

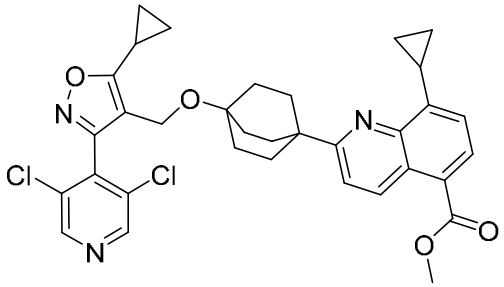
EJEMPLO 385

Ácido 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



(385)

ETAPA A. Intermediario 385A. Preparación de metil 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



A un vial de presión se agregó ácido ciclopropilborónico (2,9 mg, 0,034 mmol), Intermediario 384E (0,015 g, 0,023 mmol), K_3PO_4 (0,015 g, 0,068 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,3 mg, 1,1 µmol). El vial se purgó con nitrógeno (3x), luego se agregaron tolueno (0,28 ml) y agua desgasificada (0,028 ml). El vial de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

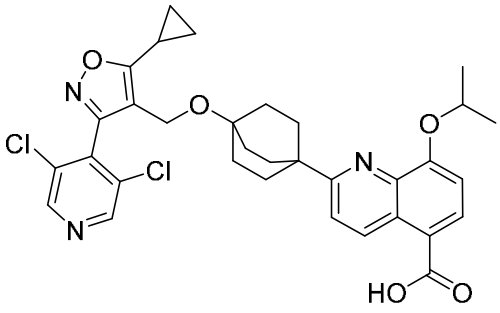
ETAPA B. EJEMPLO 385

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 385A cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54-9.04 (m, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.25-7.86 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=4.6 Hz, 4H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.91 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 604.3 (M+H).

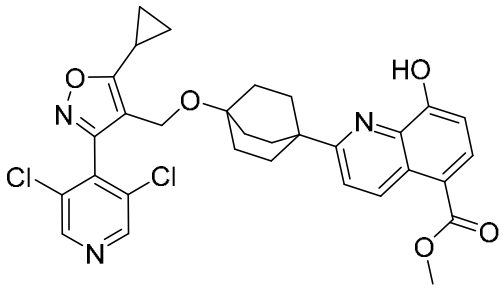
EJEMPLO 391

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-isopropoxiquinolin-5-carboxílico



(391)

ETAPA A. Intermediario 391A. Preparación de metil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxilato

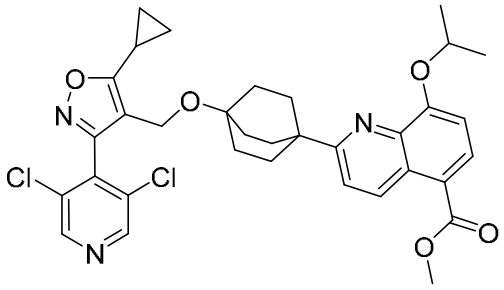


Etapa 1: A un vial de presión se agregaron Intermediario 384E (0,056 g, 0,085 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,043 g, 0,17 mmol), acetato de potasio (0,033 g, 0,34 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (3,5 mg, 4,3 µmol). El vial se purgó con nitrógeno (3x). Se agregó DMF (0,6 ml), y el vial se tapó, y la reacción se agitó a 95 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto de éster de boronato crudo se usó a continuación sin purificación.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 anterior (0,060 g, 0,085

mmol) en EtOAc (2 ml), se agregó por goteo 30 % de peróxido de hidrógeno (acuoso) (0,087 ml, 0,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución saturada (acuosa) de sulfito de sodio. El producto se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,032 g, 0,053 mmol, 63 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.37 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 6H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H). MS (ESI) 594.1 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 391B. Preparación de metil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-isopropoxiquinolin-5-carboxilato



A una solución de Intermediario 391A (0,016 g, 0,027 mmol) en acetonitrilo (0,27 ml), se agregaron K_2CO_3 (0,011 g, 0,081 mmol) y 2-iodopropano (8,1 µl, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró, y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) 636.2 (M+H).

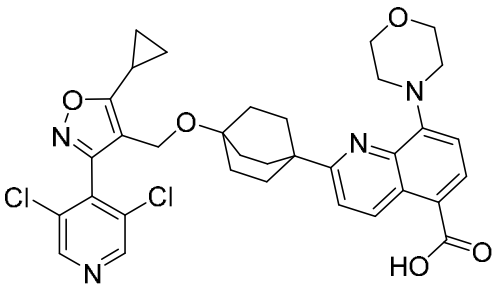
ETAPA C. EJEMPLO 391

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 391A

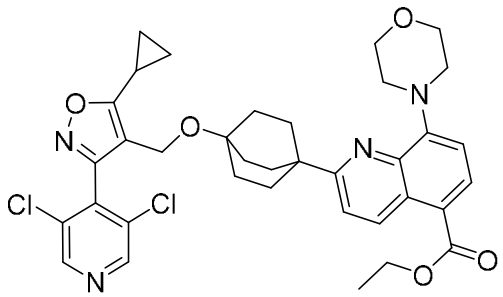
cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.21 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J*=11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.38 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 14. MS (ESI) 622.2 (M+H).

EJEMPLO 410

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-5-carboxílico


(410)

ETAPA A. Intermediario 410A. Preparación de etil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-5-carboxilato



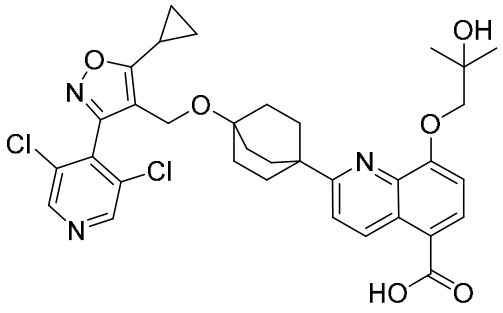
A un vial de presión se agregaron Intermediario 384E (0,020 g, 0,030 mmol), carbonato de cesio (0,019 g, 0,060 mmol) y precatalizador RuPhos de 2.ª generación (1,2 mg, 1,5 µmol). El vial se purgó con nitrógeno (3x), y se agregaron 1,4-dioxano (0,30 ml) y morfolina (0,013 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo se usó sin purificación adicional. MS (ESI) 677.4 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 410

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 410A cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.07 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 649.1 (M+H).

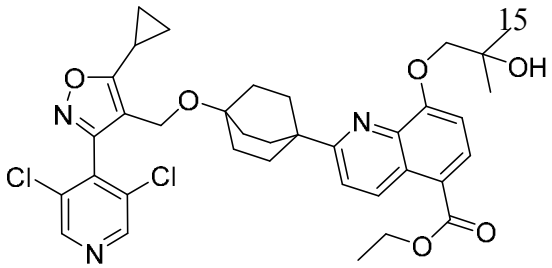
EJEMPLO 418

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-5-carboxílico



(418)

ETAPA A. Intermediario 418A. Preparación de etil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-5-carboxilato



A una solución de etil 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxilato (21 mg, 0,035 mmol) y K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,033 ml), se agregó 2,2-dimetiloxirano (9,2 µl, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C (microondas) durante 35 min. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de presión, y se agregó DMF (0,35 ml), y luego, 2,2-dimetiloxirano adicional (9,2

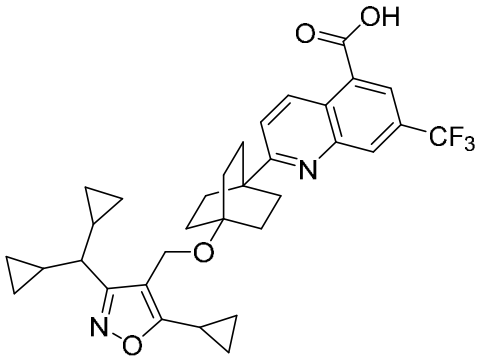
µl, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C (calentamiento convencional) durante 18 h. Se agregó 2,2-dimetiloxirano adicional (62 µl, 0,70 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 680.4 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 418

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 418A cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 652.3 (M+H).

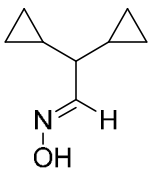
EJEMPLO 423

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico



(423)

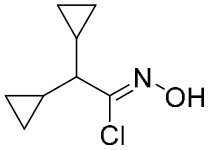
ETAPA A. Intermediario 423A. Preparación de oxima de (*E*)-2,2-diciclopropilacetaldehído



Se agregó hidroxilamina clorhidrato (1,7 g, 24 mmol) a una solución de 2,2-diciclopropilacetaldehído (2,0 g, 16 mmol) en piridina (8 ml). Después de agitar

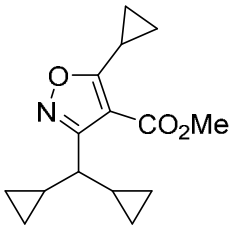
durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,7 g, 12 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.32-0.11 (m, 4H), 0.09-0.13 (m, 4H)

ETAPA B. Intermediario 423B. Preparación de cloruro de (*Z*)-2,2-diciclopropil-*N*-hidroxiacetimidoilo



A una solución de Intermediario 423A (1,7 g, 12 mmol) en DMF (16 ml), se agregó NCS (2,0 g, 15 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 40 °C. Después de 1,5 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g, 8,9 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.46 (s, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 1H), 0.43 (dddd, *J*=9.1, 8.0, 5.8, 4.5 Hz, 2H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.12 (dt, *J*=5.6, 4.7 Hz, 2H), 0.05--0.06 (m, 2H).

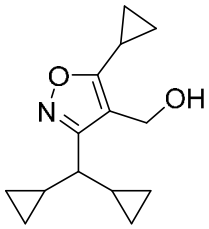
ETAPA C. Intermediario 423C. Preparación de metil 5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxilato



A un matraz de 25 ml que contenía metil 3-ciclopropil-3-oxopropanoato (0,75 g, 5,3 mmol) se agregó Et_3N (1,4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se agregó una solución de Intermediario 423B en EtOH (3 ml) durante un período de 5 min. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 3 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,68 g, 2,6 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.69 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.54 (dd, *J*=2.6, 2.0 Hz, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 4H), 0.44-0.34 (m, 2H), 0.21 (br dd, *J*=8.4, 4.4 Hz, 2H), 0.12 (dd, *J*=9.5, 4.6 Hz, 2H), -0.01 (dd, *J*=9.6, 4.3 Hz, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 423D. Preparación de (5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil) isoxazol-4-il)metanol



A una solución de Intermediario 423C (1,2 g, 4,6 mmol) en DCM (50 ml), se agregó DIBAL-H (13 ml, 13 mmol) (solución 1 M en DCM) a –78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A esta mezcla se agregó una solución de sal de Rochelle (acuosa) (alrededor de 100 ml), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 4 h, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 20 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,82 g, 3,5 mmol, 76 % de rendimiento.) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ

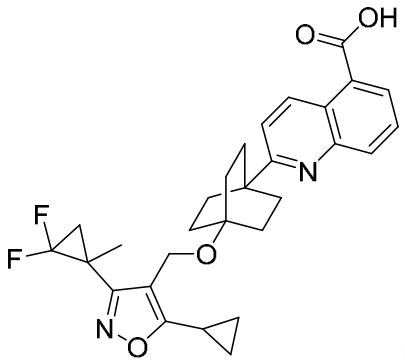
4.62 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.65 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.43 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.18 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 2H), 1.08 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.34 (dd, *J*=9.5, 4.8 Hz, 2H), 0.20 (dd, *J*=9.5, 4.8 Hz, 2H). MS (ESI) 234.0 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 423

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 384, sustituyendo el Intermediario 423D y metil 7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato cuando correspondiese: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.04 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.76 (br s, 6H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.13 (br dd, *J*=8.2, 4.4 Hz, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.90 (br d, *J*=2.6 Hz, 2H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 4H), 0.02 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS (ESI) 581.4 (M+H)

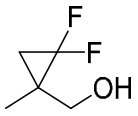
EJEMPLO 425

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



(425)

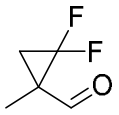
ETAPA A. Intermediario 425A. Preparación de (2,2-difluoro-1-metilciclopropil) metanol



A una suspensión de LAH (0,17 g, 4,5 mmol) en THF (8 ml) se agregó por goteo una solución de ácido 2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carboxílico (0,61 g, 4,5 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 4 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con

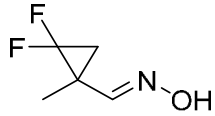
agua (0,17 ml), y luego 15 % de NaOH (acuoso) (0,17 ml). Después de agitar durante 15 min, se agregó $MgSO_4$ sólido. Después de agitar durante 15 min más, la reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,53 g, 4,3 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.31 (dd, *J*=2.9, 1.5 Hz, 3H), 1.24 (ddd, *J*=13.8, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 1.07 (ddd, *J*=12.1, 7.8, 4.1 Hz, 1H).

ETAPA B. Intermediario 425B. Preparación de 2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carbaldehído



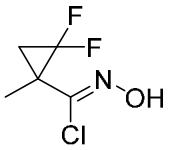
Se agregó PCC (0,64 g, 3,0 mmol) a una solución de Intermediario 425A (0,33 g, 2,7 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con DCM (10 ml), y el filtrado resultante se usó en etapas posteriores sin preparación o caracterización adicional.

ETAPA C. Intermediario 425C. Preparación de oxima de (*E*)-2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carbaldehído



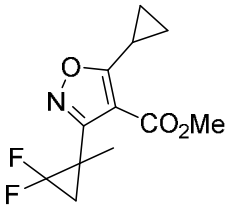
Se agregó piridina (2,6 ml, 32 mmol) a una solución de Intermediario 425B (0,32 g, 2,7 mmol) en DCM (20 ml). A esta mezcla se agregó hidroxilamina clorhidrato (0,28 g, 4,1 mmol). Después de agitar durante 3,5 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,29 g, 2,1 mmol, 79 % de rendimiento) como un semisólido verdoso. MS (ESI) 136.0 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 425C. Preparación de cloruro de (*Z*)-2,2-difluoro-*N*-hidroxi-1-metilciclopropan-1-carbimidoilo



A una solución de Intermediario 425B (0,29 g, 2,2 mmol) en DMF (3 ml), se agregó NCS (0,32 g, 2,4 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 40 °C. Después de 2,5 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (150 mg, 0,885 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) 169.9 (M+H).

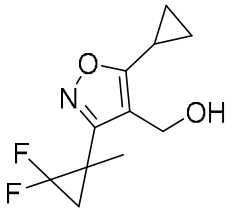
ETAPA D. Intermediario 425D. Preparación de metil 5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxilato



A un vial que contenía metil 3-ciclopropil-3-oxopropanoato (140 mg, 0,97 mmol), se agregó Et_3N (250 µl, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, se agregó una solución de Intermediario 425C (150 mg, 0,89 mmol) en EtOH (0,5 ml), luego de lo cual la solución transparente se convirtió en una suspensión. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (150 mg, 0,58 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.97-3.85 (m, 3H), 2.91-2.73

(m, 1H), 1.96 (ddd, *J*=13.0, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 1.53 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 4H). MS (ESI) 258.1 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 425E. Preparación de (5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)metanol



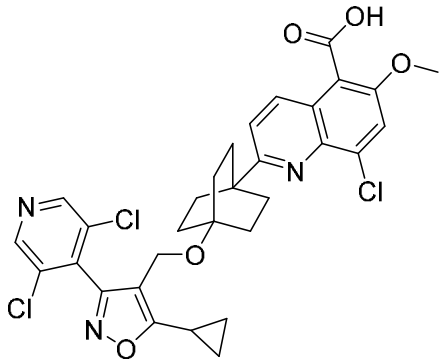
A una solución de Intermediario 425D (150 mg, 0,58 mmol) en DCM (6 ml) se agregó DIBAL-H (1,6 ml, 1,6 mmol) (solución 1 M en DCM) a –78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A esta mezcla se agregó una solución de sal de Rochelle (acuosa) (alrededor de 5 ml), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 4 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,39 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.60 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.56 (dd, *J*=3.0, 1.9 Hz, 3H), 1.47 (ddd, *J*=12.0, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.14 (td, *J*=3.1, 1.3 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 230.1 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 425

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 384, sustituyendo el Intermediario 425E y metil quinolin-5-carboxilato cuando correspondiese: (3,7 mg, 0,0070 mmol, 13 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.11 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.80-7.58 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 7H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88 (br d, *J*=8.9 Hz, 6H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H), 1.09 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 0.99 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3400. MS (ESI) 509.3 (M+H).

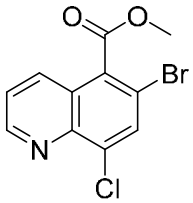
EJEMPLO 426

Ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico



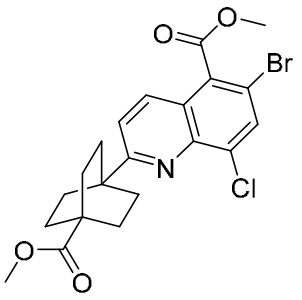
(426)

ETAPA A. Intermediario 426A. Preparación de metil 6-bromo-8-cloroquinolin-5-carboxilato



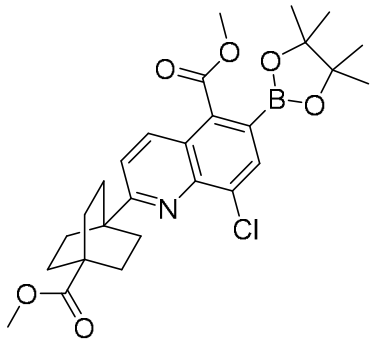
A una solución de ácido 6-bromo-8-cloroquinolin-5-carboxílico (2,6 g, 9,0 mmol) en DMF (18 ml), se agregaron K_2CO_3 (3,7 g, 27 mmol) y iodometano (6,7 ml, 14 mmol) (solución 2 M en *t*-butil metil éter). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (2,3 g, 7,5 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.08 (dd, *J*=4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H). MS (ESI) 301.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 426B. Preparación de metil 6-bromo-8-cloro-2-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



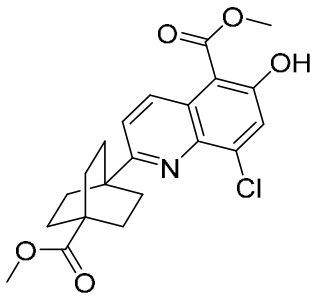
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 384B, sustituyendo el Intermediario 426A cuando correspondiese: (0,79 g, 1,7 mmol, 39 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 6H), 2.01-1.93 (m, 6H). MS (ESI) 468.1 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 426C. Preparación de metil 8-cloro-2-(4-(metoxicarbonil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-5-carboxilato



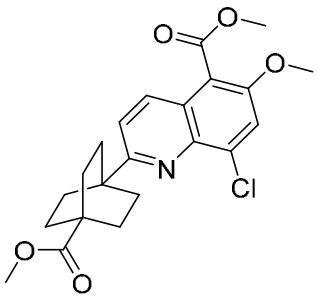
A un matraz de fondo redondo se agregaron Intermediario 426B (0,79 g, 1,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,65 g, 2,5 mmol), acetato de potasio (0,50 g, 5,1 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (0,062 g, 0,085 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se agregó 1,4-dioxano (11 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (alrededor de 1,2 g, crudo) como una espuma marrón. MS (ESI) 514.3 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 426D. Preparación de metil 8-cloro-6-hidroxi-2-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



A una solución de Intermediario 426C (0,87 g, 1,7 mmol) disuelta en EtOAc (34 ml) se agregó por goteo 30 % de peróxido de hidrógeno (acuoso) (1,7 ml, 17 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con disulfito de sodio saturado (acuoso). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,68 g, 1,7 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.03-8.91 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 6H), 2.00-1.95 (m, 6H). MS (ESI) 404.1 (M+H).

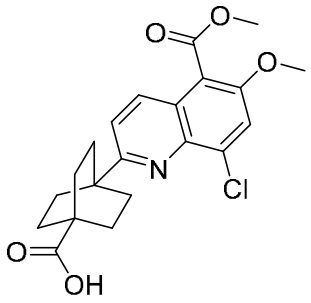
ETAPA E. Intermediario 426E. Preparación de metil 8-cloro-6-metoxi-2-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato



A una solución de Intermediario 426D (250 mg, 0,62 mmol) y K_2CO_3 (260 mg, 1,9 mmol) en DMF (4 ml), se agregó iodometano (460 µl, 0,93 mmol) (solución 2 M en *t*-butil metiléter). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante

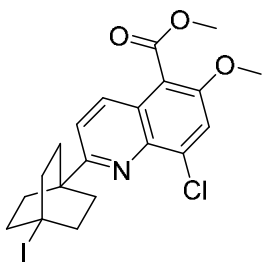
cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = DCM, B = MeOH; gradiente de 15 min; 100 % de A; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (200 mg, 0,48 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.69 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 2.10-2.02 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 6H). MS (ESI) 418.2 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 426F. Preparación de ácido 4-(8-cloro-6-metoxi-5-(metoxicarbonil) quinolin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución de Intermediario 426E (200 mg, 0,48 mmol) disuelto en THF (4 ml) y MeOH (1 ml) se agregó NaOH 2 M (acuoso) (2,4 ml, 4,8 mmol). Después de agitar durante 18 h, los solventes volátiles se concentraron. La fase acuosa resultante se acidificó con HCl 1 M (acuoso) (pH ~3) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (190 mg, 0,47 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 6H), 2.04-1.97 (m, 7H). MS (ESI) 418.2 (M+H). MS (ESI) 404.2 (M+H).

ETAPA G. Intermediario 426G. Preparación de metil 8-cloro-2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxilato



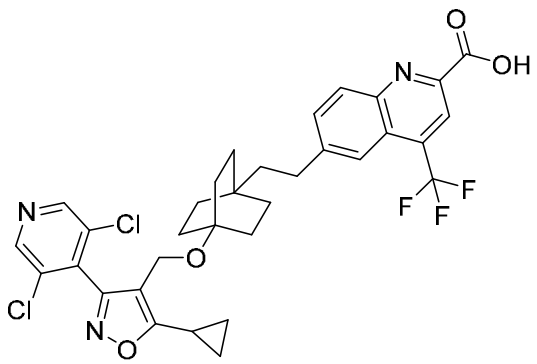
A una solución de Intermediario 426F (190 mg, 0,47 mmol) en clorobenceno (23 ml) se agregaron diacetato de iodobenceno (170 mg, 0,52 mmol) y yodo (360 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 85 °C y se irradió con LED azul. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg, 0,26 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.21-2.15 (m, 6H). MS (ESI) 485.7 (M+H).

ETAPA H. EJEMPLO 426

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 426G y (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol: (3,7 mg, 0,0070 mmol, 13 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.97 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.49 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 12. MS (ESI) 628.3 (M+H).

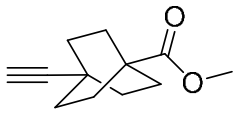
EJEMPLO 430

Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



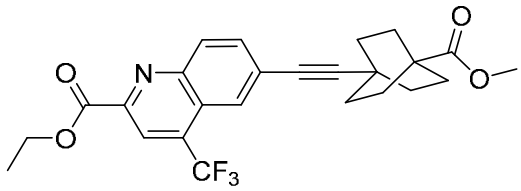
(430)

ETAPA A. Intermediario 430A. Preparación de metil 4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un matraz secado en el horno se agregaron Intermediario 159B (120 mg, 0,61 mmol) y K_2CO_3 (170 mg, 1,2 mmol). Se agregó MeOH anhidro (2,4 ml), y la reacción se agitó en N_2. Después de 30 min, se agregó dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (140 mg, 0,73 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (75 mg, 0,39 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.80 (s, 12H).

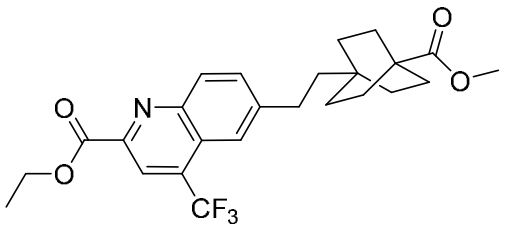
ETAPA B. Intermediario 430B. Preparación de metil 4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 130B, sustituyendo el Intermediario 430A cuando correspondiese: (100 mg, 0,22 mmol, 91 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H

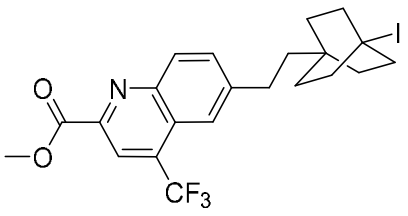
RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.58 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 12H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 460.6 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 430C. Preparación de etil 6-(2-(4-(metoxicarbonil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



Una solución de Intermediario 430B (100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (7 ml) se purgó con N_2. A esta mezcla se agregó paladio sobre carbón (23 mg, 0,022 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de carbón activado), y el recipiente se purgó nuevamente con N_2. La reacción se agitó en hidrógeno (1 atm, globo). Después de 18 h, la mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y se agregó DDQ (150 mg, 0,65 mmol). Después de agitar durante 10 min, la reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 2 N (acuoso), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 0,065 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.48-8.46 (m, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 6H), 1.58-1.52 (m, 9H). MS (ESI) 464.4 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 430D. Preparación de metil 6-(2-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



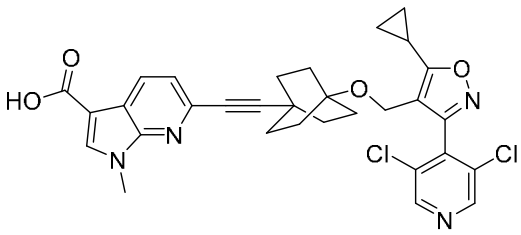
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 426G (Etapa F y G), sustituyendo el Intermediario 430C cuando correspondiese: (19 mg, 0,037 mmol, 53 % de rendimiento) (con impureza). MS (ESI) 518.2 (M+H).

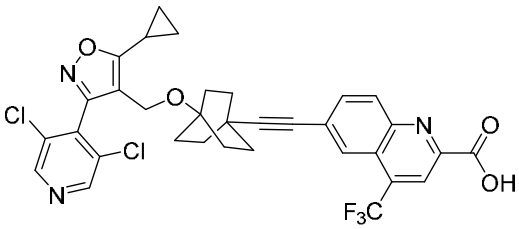
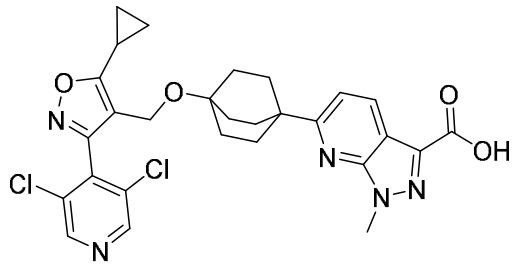
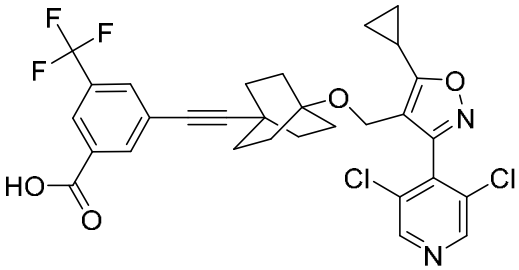
ETAPA F. EJEMPLO 430

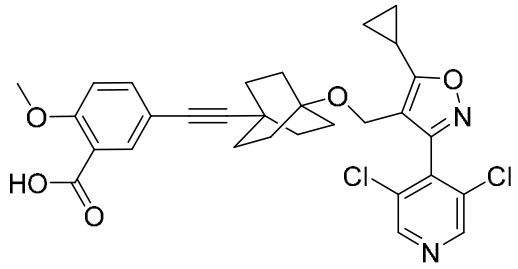
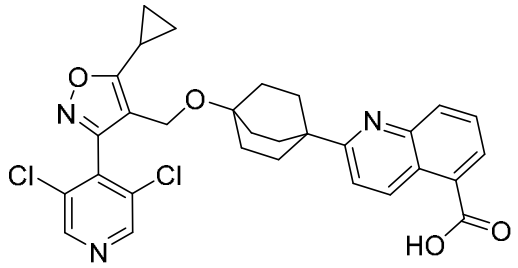
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 (Etapa E), mediante la reacción de Intermediario 430D y (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol: (2,4 mg, 0,0040 mmol, 29 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87-8.68 (m, 2H), 8.40-8.07 (m, 2H), 7.85-7.63 (m, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.37 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.31 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 660.3 (M+H).

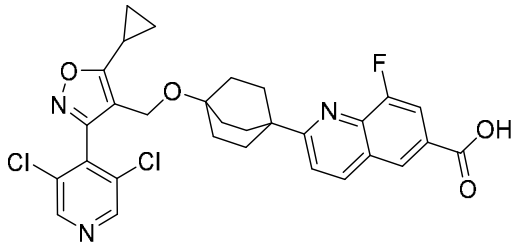
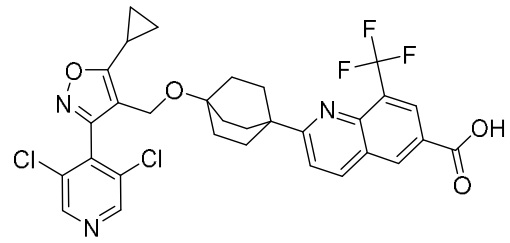
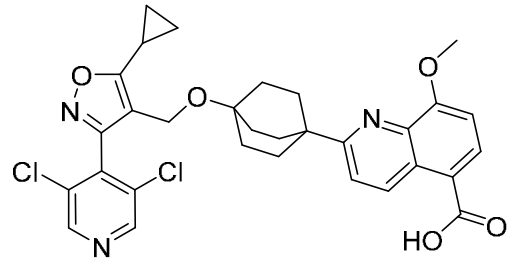
Los siguientes ejemplos (en la Tabla 7) se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

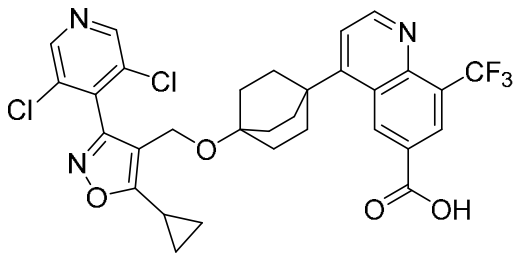
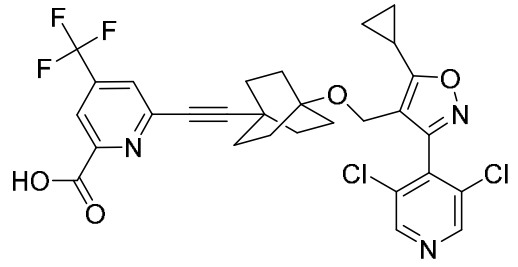
Tabla 7

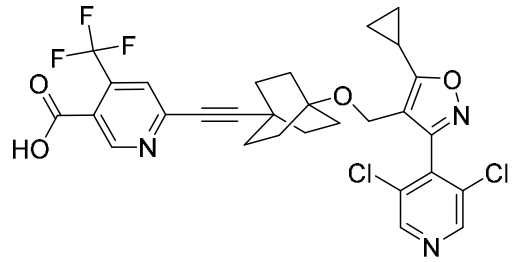
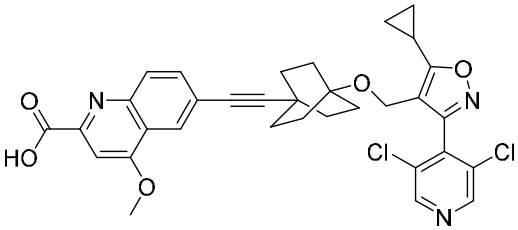
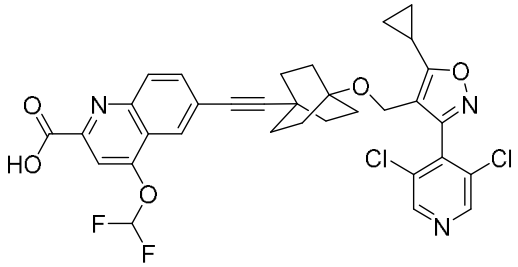
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
363	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (br s, 2H), 8.25 (br s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (br s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.16 (br s, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 591.2 (M+H).	Ej. 130

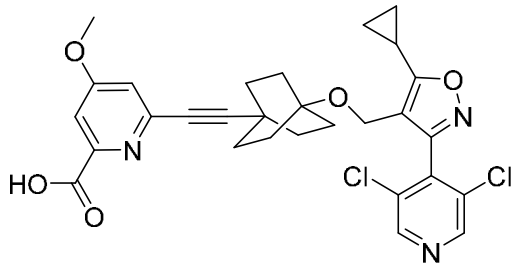
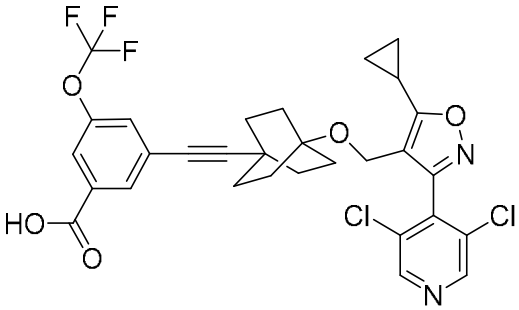
364	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.28 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 42. MS (ESI) 656 (M+H).	Ej. 130
365	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=3.0 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 49. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Ej. 384
366	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53-3.27 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.78	Ej. 130

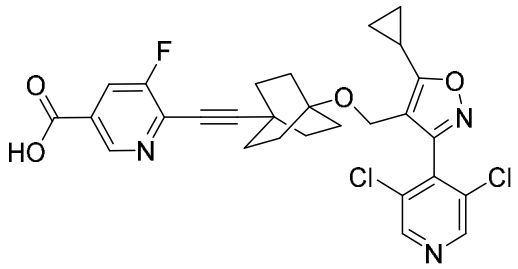
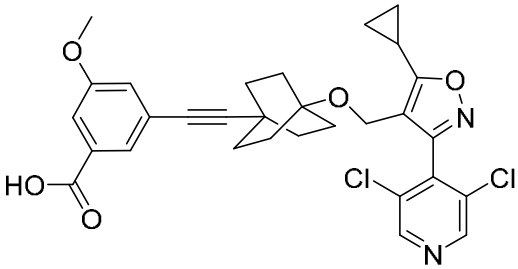
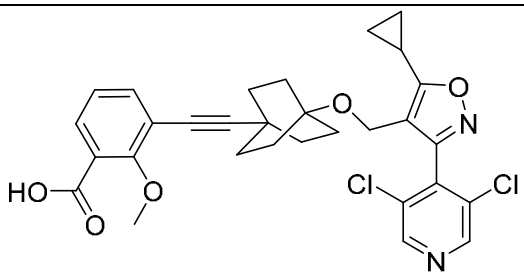
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-5-(trifluorometil)benzoico	(m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.15 (dt, *J*=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 605.1 (M+H).	
367	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 91. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ej. 130
368	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.11 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36.	Ej. 384

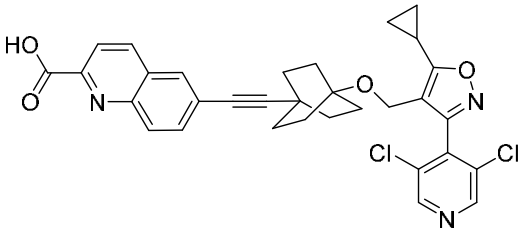
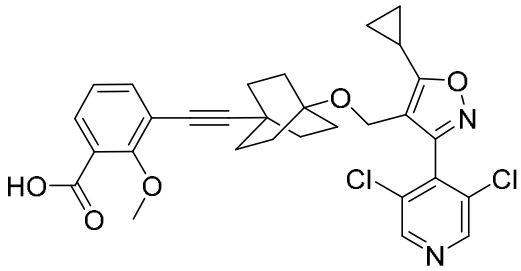
		MS (ESI) 564.1 (M+H).	
369	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-fluoroquinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.41 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 41. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Ej. 384
370	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 56. MS (ESI) 632.2 (M+H).	Ej. 384
371		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9.2 Hz,	Ej. 384

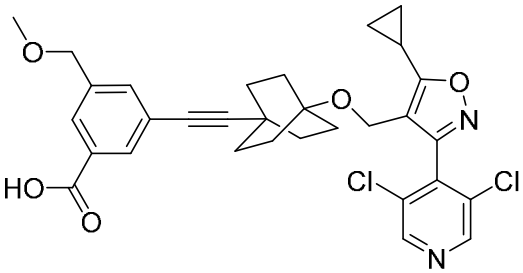
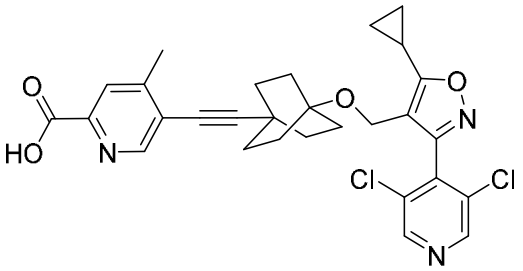
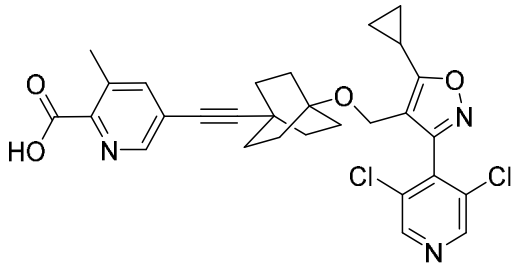
	Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico	1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 594.1 (M+H).	
372	 Ácido 4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 1.63 (br s, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 570. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Ej. 384
373	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-(trifluorometil)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.87-7.54 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR	Ej. 130

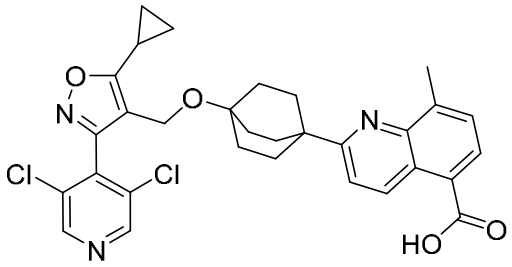
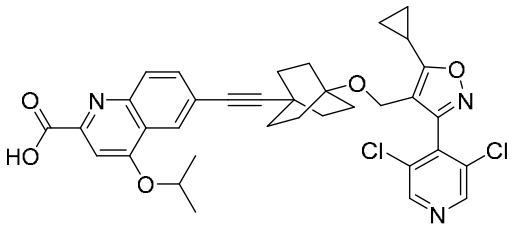
		EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 606.2 (M+H).	
374	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-4-(trifluorometil)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 606.1 (M+H).	Ej. 130
375	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 57. MS (ESI) 618.1 (M+H).	Ej. 130
376		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 1H),	Ej. 130

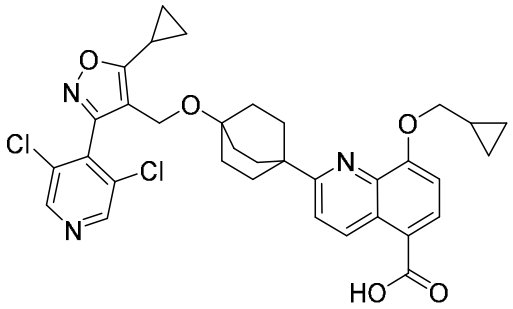
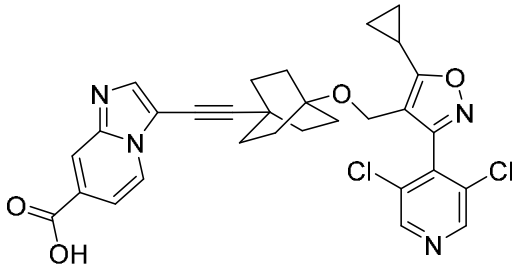
	Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	4.23 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 654 (M+H).	
377	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-4-metoxipicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.45 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Ej. 130
378	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-5-(trifluorometoxi)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 621.1 (M+H).	Ej. 130

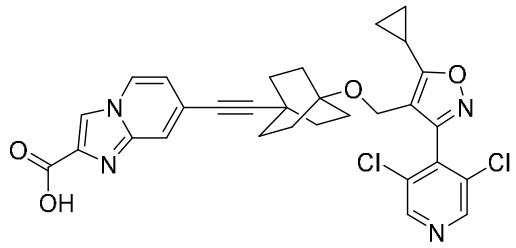
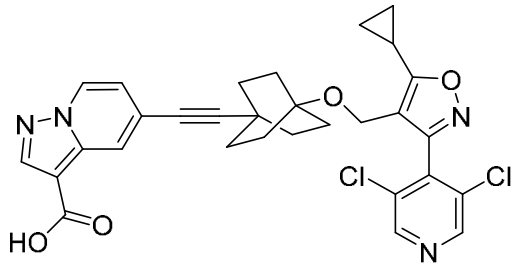
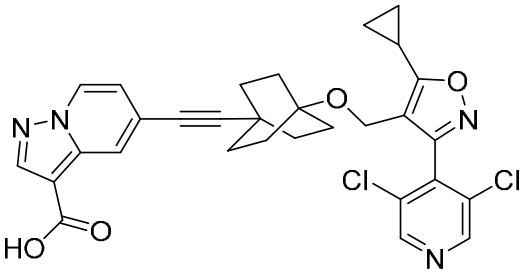
379	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-5-fluoronicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 8.01 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 240. MS (ESI) 556.2 (M+H).	Ej. 130
380	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-5-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 130
381	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.76	Ej. 130

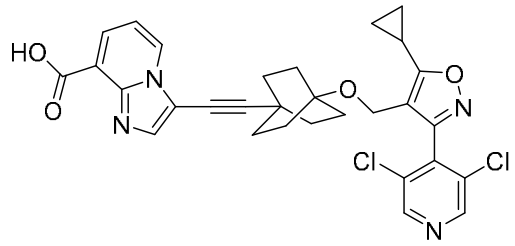
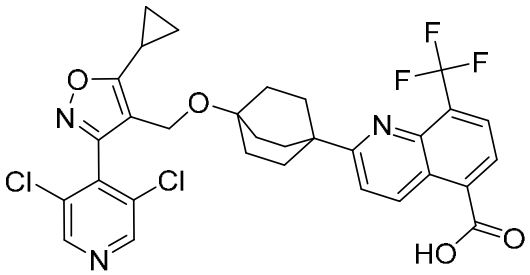
	2-metoxibenzoico	(m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 567.1 (M+H).	
382	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.46 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 3H), 7.69 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 588.2 (M+H).	Ej. 130
383	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 820. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ej. 130

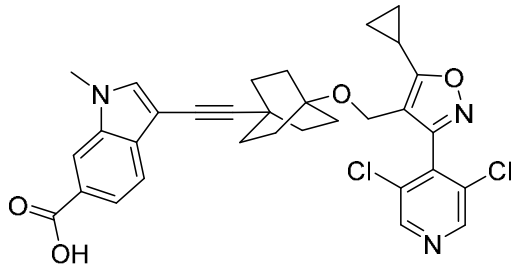
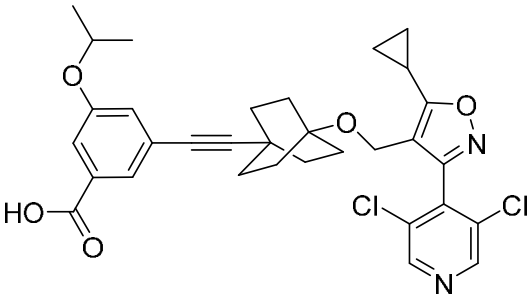
386	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-5-(metoximetil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 31. MS (ESI) 581.4 (M+H).	Ej. 130
387	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-metilpicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 57. MS (ESI) 552 (M+H).	Ej. 130
388	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 2H), 7.40-7.06 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.64-1.19 (m, 12H), 1.13 (br s, 2H), 1.03 (br s,	Ej. 130

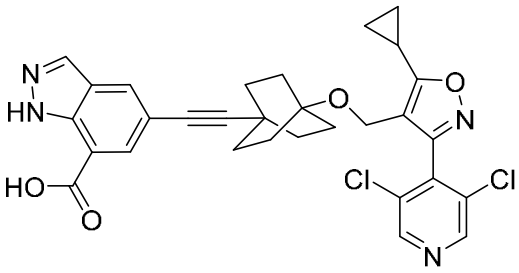
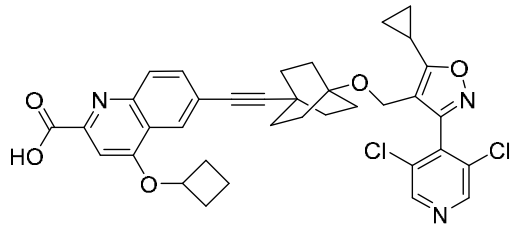
	il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-3-metilpicolínico	2H). FXR EC_{50} (nM) = 55. MS (ESI) 552.2 (M+H).	
389	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metilquinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.09 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 6. MS (ESI) 578.1 (M+H).	Ej. 385
390	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 646.3	Ej. 130

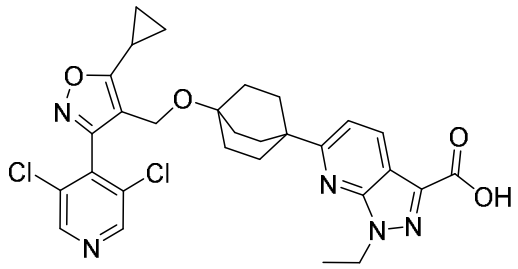
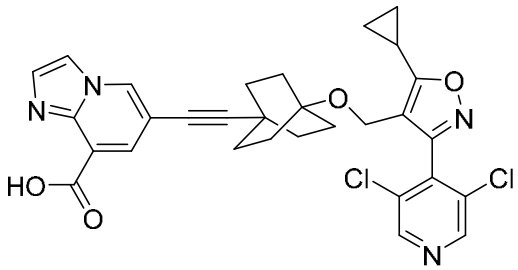
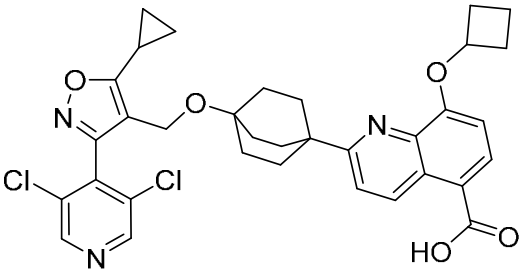
		(M+H).	
392	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(ciclopropilmetoxi)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.29 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.30 (td, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 24. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Ej. 391
393	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.29 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 270. MS (ESI) 577	Ej. 130

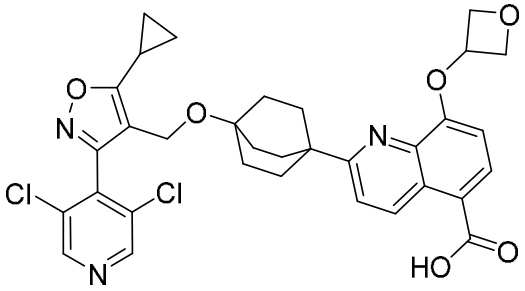
		(M+H).	
394	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.58-8.26 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 577.3 (M+H).	Ej. 130
395	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.96 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ej. 130
396	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H),	Ej. 130

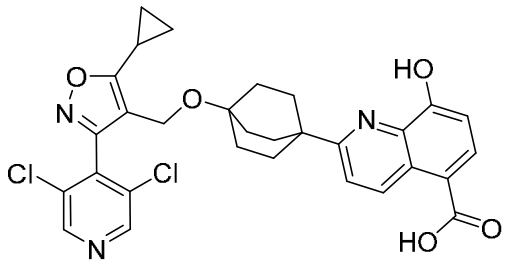
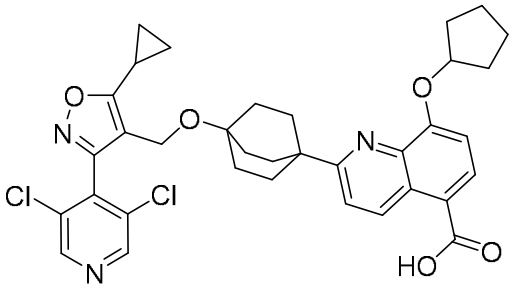
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 591.3 (M+H).	
397	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 48. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
398	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.12 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 632.1	Ej. 384

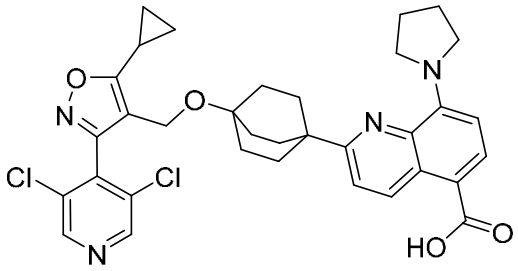
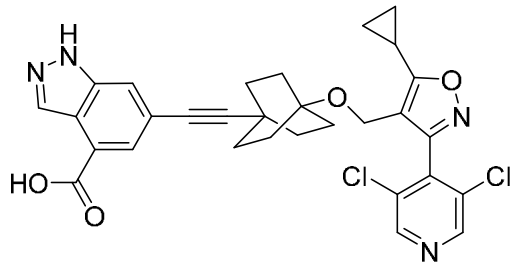
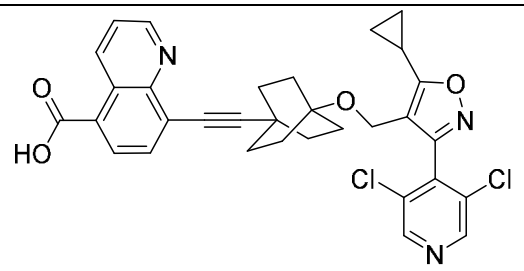
		(M+H).	
399	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.5 Hz, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 83. MS (ESI) 590.1 (M+H).	Ej. 130
400	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-5-isopropoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br s, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.81 (br s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.25 (br d, *J*=5.6 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 29. MS (ESI) 595.3 (M+H).	Ej. 130

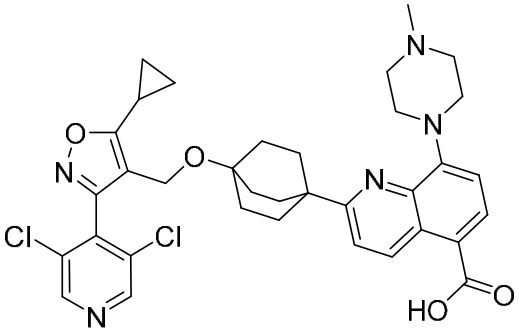
401	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1H-indazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.28 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 74. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ej. 130
402	 Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 7H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 658.1 (M+H).	Ej. 130

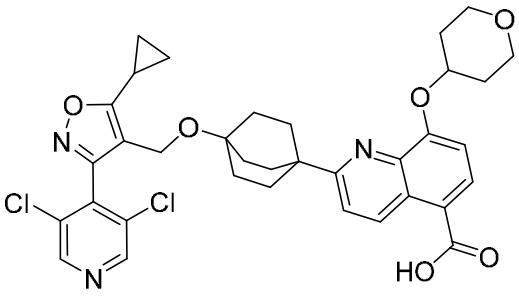
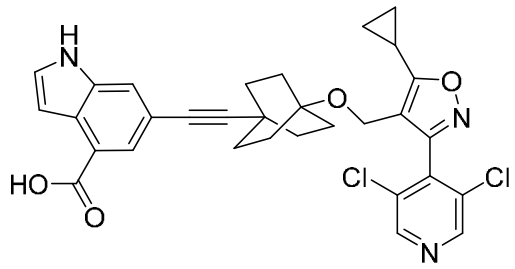
403	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 582.3 (M+H).	Ej. 384
404	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
405	 Ácido 8-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.05-	Ej. 391

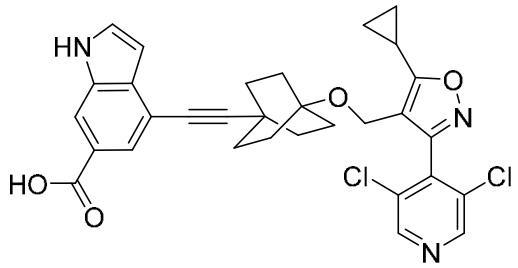
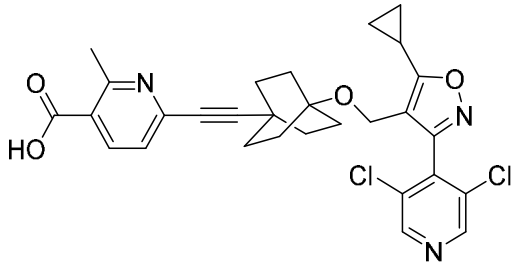
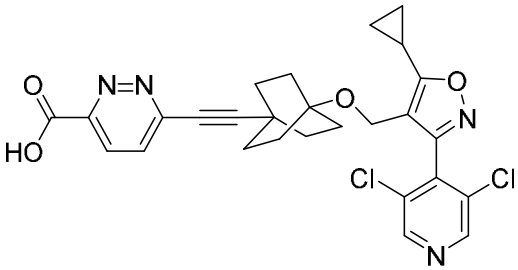
	il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) quinolin-5-carboxílico	4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 634.3 (M+H).	
406	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.05 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 636.2 (M+H).	Ej. 391

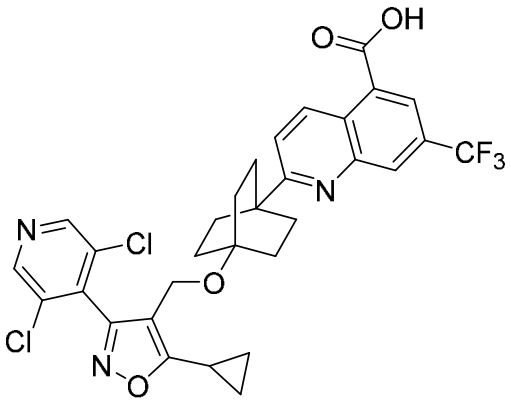
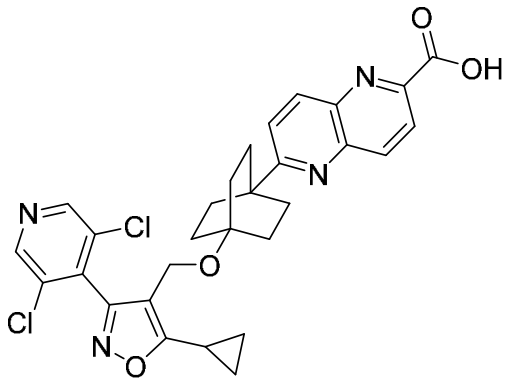
407	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 19. MS (ESI) 580.3 (M+H).	Ej. 391
408	 Ácido 8-(ciclopentiloxi)-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 8H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 648.3 (M+H).	Ej. 391

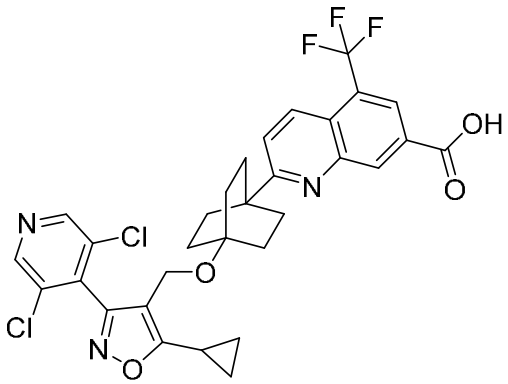
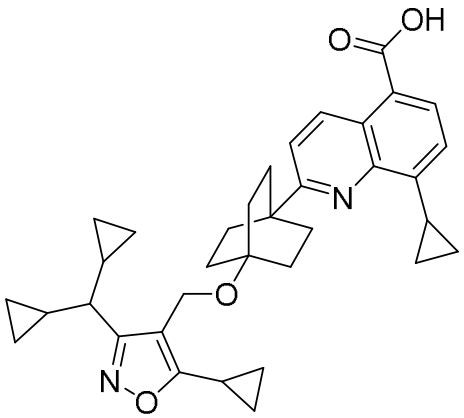
409	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(pirrolidin-1-il)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 8H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 81. MS (ESI) 633.1 (M+H).	Ej. 410
411	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-1*H*-indazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 89. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
412		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.99 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d,	Ej. 130

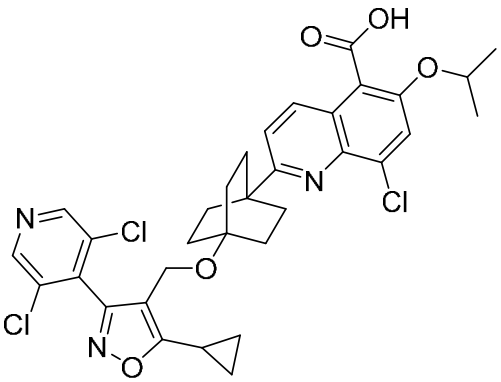
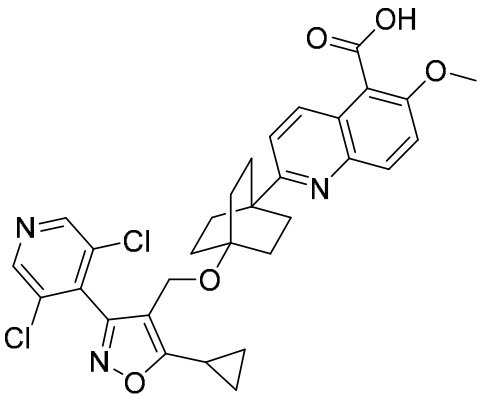
	Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)quinolin-5-carboxílico	*J*=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 588.3 (M+H).	
413	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 662.1 (M+H).	Ej. 410

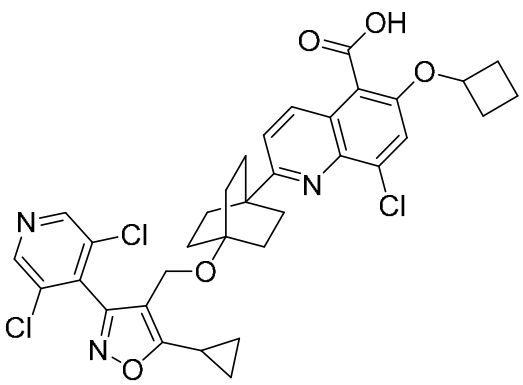
414	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi) quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.28 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.75 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 29. MS (ESI) 664.3 (M+H).	Ej. 391
415	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1H-indol-4-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Ej. 130

416	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-1H-indol-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 576.2 (M+H).	Ej. 130
417	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)-2-metilnicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.41 (br s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Ej. 130
419	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.16-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.50-1.34 (m,	Ej. 130

	il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)piridazin-3-carboxílico	6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 539.2 (M+H).	
420	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.17 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3. MS (ESI) 632.1(M+H)	Ej. 384
421	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.42 (br dd, *J*=15.6, 8.9 Hz, 2H), 8.28 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (br t, *J*=4.7 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 53. MS (ESI) 565.2 (M+H)	Ej. 384

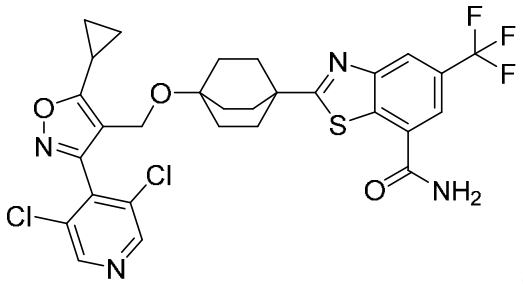
422	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)quinolin-7-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.32 (br t, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 632.1 (M+H)	Ej. 384
424	 Ácido 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26-8.95 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 2.12-1.98 (m, 7H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.15-1.07 (m, 4H), 0.98 (br dd, *J*=8.1, 2.6 Hz, 2H), 0.88 (br s, 4H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.28-0.13 (m, 4H), 0.01 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 500. MS (ESI) 553.2 (M+H)	Ej. 384

427	 Ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-isopropoxiquinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5. MS (ESI) 656.1 (M+H)	Ej. 426
428	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (br dd, *J*=11.9, 9.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 594.1 (M+H)	Ej. 426

429	 ácido 8-cloro-6-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98 (br s, 6H), 1.80 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 1.64 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.50 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 668.3 (M+H)	Ej. 426

EJEMPLO 435

2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida



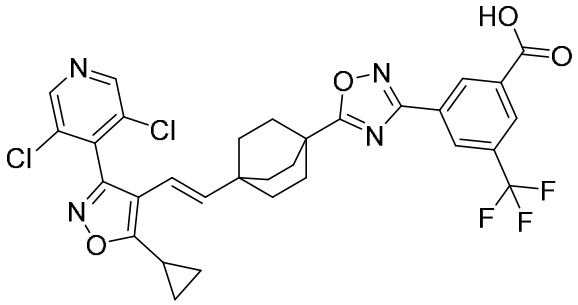
(435)

A una solución agitada de Ejemplo 434 (20 mg, 0,031 mmol) y DMF (1 ml) se agregaron BOP (17 mg, 0,038 mmol), cloruro de amonio (17 mg, 0,31 mmol) y Et_3N (0,022 ml, 0,16 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 12 h, el solvente se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio; fase

móvil B: acetonitrilo; gradiente: 10-40 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,2 mg, 6,6 µmol, 21 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.59 (br. s., 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.92 (br. s., 1H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 637 (M+H).

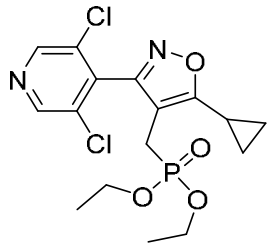
EJEMPLO 436

Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico



(436)

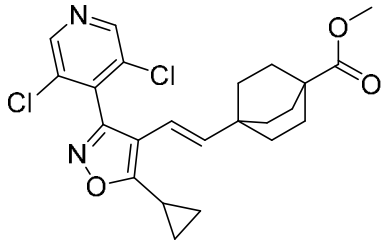
ETAPA A. Intermediario 436A. Preparación de dietil ((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metil)fosfonato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194G, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol cuando correspondiese: (800 mg, 2,0 mmol, 52 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 2.97 (d, *J* = 20.00 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 8H). MS (ESI) 405 (M+H).

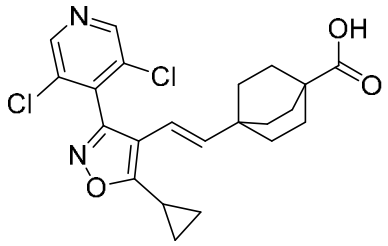
ETAPA B. Intermediario 436B. Preparación de (*E*)-metil 4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-

dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194H, mediante la reacción de Intermediario 436A e Intermediario 159B: (0,085 g, 0,19 mmol, 73 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 5.99 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 436C. Preparación de ácido (*E*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



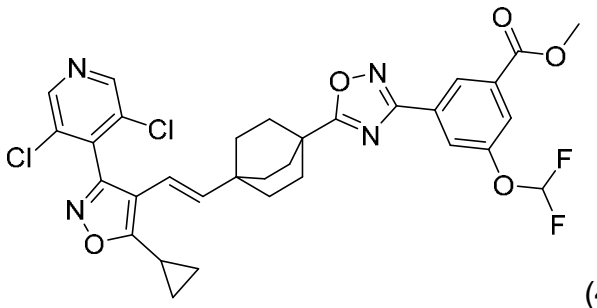
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159E, sustituyendo el Intermediario 436B cuando correspondiese: (0,06 g, 0,138 mmol, 88 % de rendimiento, sólido blanco). MS (ESI) 433 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 436

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 436C e Intermediario 264B: (10 mg, 0,016 µmol, 53 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 645 (M+H).

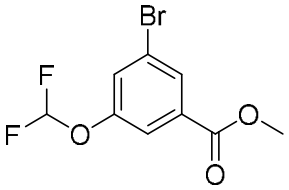
EJEMPLO 443

(*E*)-metil 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoato



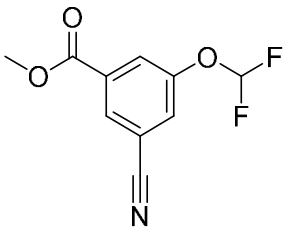
(443)

ETAPA A. Intermediario 443A. Preparación de metil 3-bromo-5-(difluorometoxi) benzoato



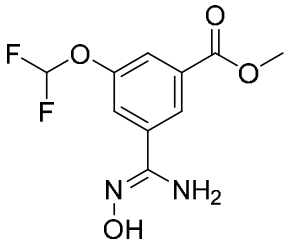
A una solución agitada de metil 3-bromo-5-hidroxibenzoato (900 mg, 3,9 mmol) (Park, K. et al. WO 2014/112798) en DMF (18 ml) se agregó carbonato de potasio (540 mg, 3,9 mmol) y luego metil clorodifluoroacetato (560 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (350 mg, 1,2 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite viscoso. MS (ESI) 281 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 443B. Preparación de metil 3-ciano-5-(difluorometoxi) benzoato



A una solución de Intermediario 443A (350 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 ml), se agregó cianuro de cobre(I) (170 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (140 mg, 0,62 mmol, 50 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.64-7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

ETAPA C. Intermediario 443C. Preparación de metil (*Z*)-3-(difluorometoxi)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato



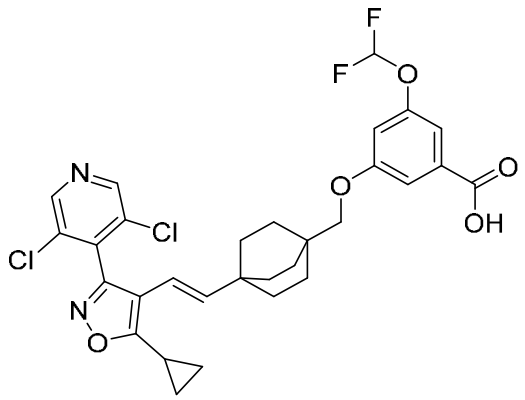
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, usando Intermediario 443B como material de inicio: (60 mg, 0,21 mmol, 41 % de rendimiento, sólido blanco). MS (ESI) 261 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 443

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 436C e Intermediario 443C: (20 mg, 0,031 mmol, 41 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.37 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 49. MS (ESI) 643 (M+H).

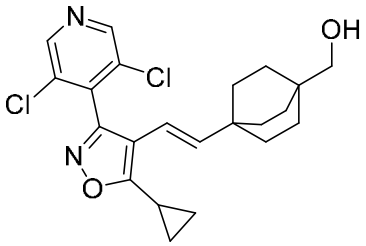
EJEMPLO 444

Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico



(444)

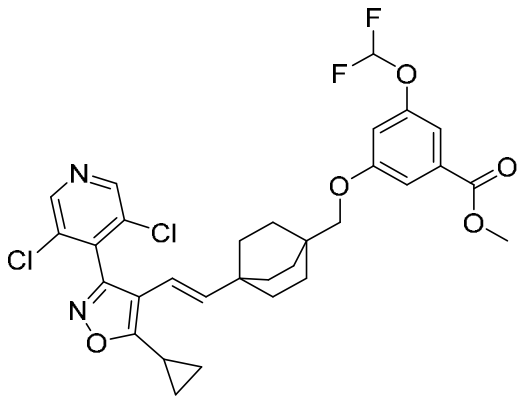
ETAPA A. Intermediario 444A. Preparación de (*E*)-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



Una solución de Intermediario 436B (65 mg, 0,15 mmol) en DCM (8 ml) se enfrió hasta –78 °C en argón. A esta mezcla se agregó por goteo DIBAL-H (0,36 ml, 0,36 mmol) (solución 1 M en heptano). Después de agitar durante 0,5 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (42 mg, 0,098 mmol, 68 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.6 (s, 2H), 5.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 419 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 444B. Preparación de (*E*)-metil 3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-

(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi) benzoato



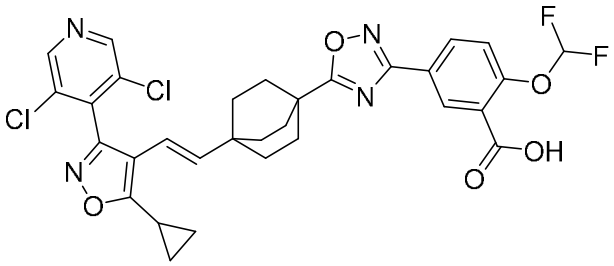
A una solución agitada de Intermediario 444A en tolueno (1 ml), se agregaron metil 3-(difluorometoxi)-5-hidroxibenzoato (13 mg, 0,057 mmol) y cianometilentributilfosforano (23 mg, 0,095 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 0,031 mmol, 64 % de rendimiento). MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 444

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 444B cuando correspondiese: (14 mg, 0,023 mmol, 72 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 605 (M+H).

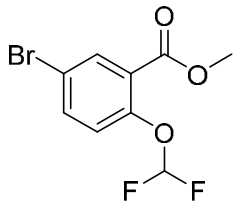
EJEMPLO 446

Ácido (*E*)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(difluorometoxi)benzoico



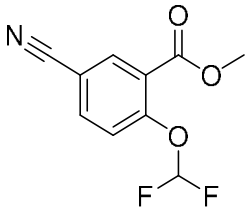
(446)

ETAPA A. Intermediario 446A. Preparación de metil 5-bromo-2-(difluorometoxi)benzoato



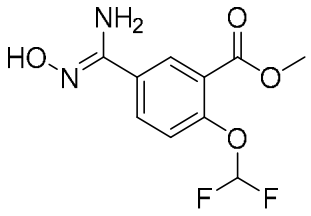
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 443A, sustituyendo metil 5-bromo-2-hidroxibenzoato cuando correspondiese: (1,0 g, 3,6 mmol, 55 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.02 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74-6.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

ETAPA B. Intermediario 446B. Preparación de metil 5-ciano-2-(difluorometoxi)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 443B, sustituyendo el Intermediario 446A cuando correspondiese: (350 mg, 1,5 mmol, 67 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.4 (t, *J* = 73 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 228 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 446C. Preparación de metil (*Z*)-2-(difluorometoxi)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato



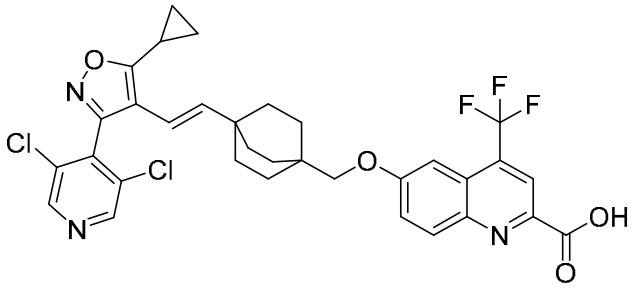
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 4C, sustituyendo el Intermediario 446B cuando correspondiese: (120 mg, 0,44 mmol, 40 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.40-7.02 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 446

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 436C e Intermediario 446C: (15 mg, 0,023 mmol, 30 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 350. MS (ESI) 643 (M+H).

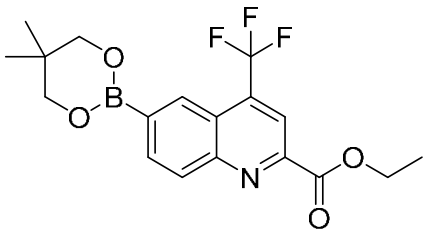
EJEMPLO 452

Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



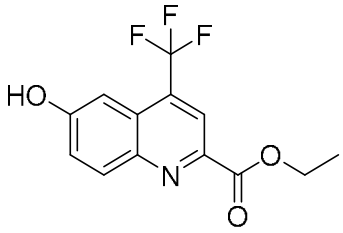
(452)

ETAPA A. Intermediario 452A. Preparación de etil 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (350 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml), se agregaron acetato de potasio (510 mg, 5,2 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (520 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min. A esta mezcla se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (42 mg, 0,058 mmol), y la reacción se agitó a 110 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 20 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (230 mg, 0,57 mmol, 50 % de rendimiento, aceite viscoso amarillo). MS (ESI) 382 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 452B. Preparación de etil 6-hidroxi-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



A una solución agitada de Intermediario 452A (230 mg, 0,60 mmol) en H_2O (2 ml) y THF (2 ml), se agregó perborato de sodio tetrahidrato (370 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó a 45 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 60 %

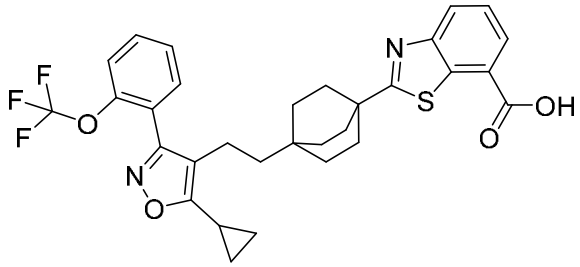
de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg, 0,43 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.44 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 286 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 452

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 444 (Etapa B y C), sustituyendo el Intermediario 452B cuando correspondiese: (4,0 mg, 6,0 µmol, 16 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19 (dt, *J*=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 14. MS (ESI) 658 (M+H).

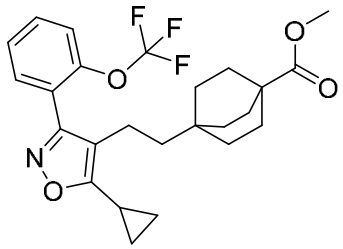
EJEMPLO 456

Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico



(456)

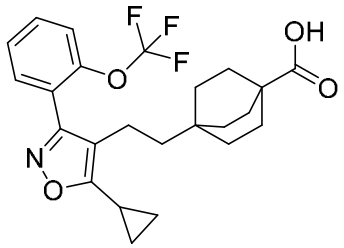
ETAPA A. Intermediario 456A. Preparación de metil 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



Un solución agitada de Intermediario 182B (140 mg, 0,30 mmol) en etanol (2 ml) se desgasificó con nitrógeno. A esta mezcla se agregó paladio sobre carbón (52 mg, 0,049 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de matriz de carbón

activado). La reacción se agitó en H_2 (1 atm, globo). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con metanol (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (140 mg, 0,29 mmol, 96 % de rendimiento). MS (ESI) 464 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 456B. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



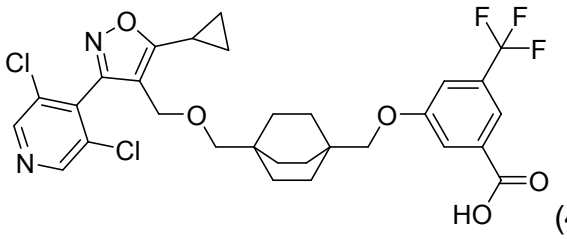
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 159E, sustituyendo el Intermediario 456A cuando correspondiese: (110 mg, 0,25 mmol, 76 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br. s, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 6H), 1.06-1.10 (m, 4H), 0.97-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 456

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 182 (Etapa D, E y F), sustituyendo el Intermediario 456B cuando correspondiese: (8,5 mg, 0,015 mmol, 9 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 13.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H), 1.04-0.94 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 583 (M+H).

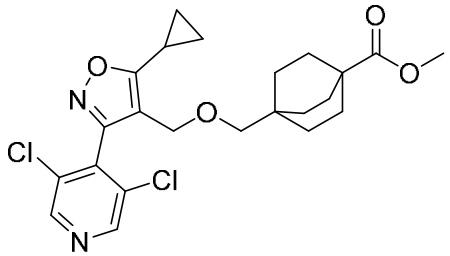
EJEMPLO 464

Ácido 3-((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico



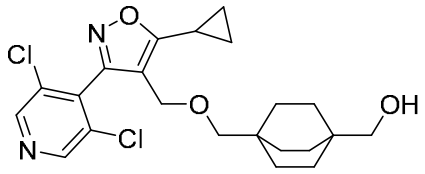
(464)

ETAPA A. Intermediario 464A. Preparación de metil 4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 162A, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol cuando correspondiese: (400 mg, 0,84 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.12-1.05 (m, 4H). MS (ESI) 465 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 464B. Preparación de (4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 444A, sustituyendo el Intermediario 464A cuando correspondiese: (100 mg, 0,21 mmol, 52 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 2.96 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.17-1.2 (m, 10H), 1.06-1.01 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

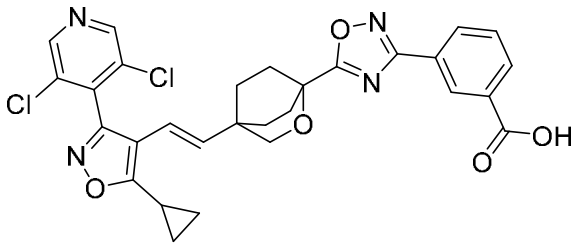
ETAPA C. EJEMPLO 464

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos

para la síntesis del Ejemplo 444 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 464B y metil 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato: (3,9 mg, 6,2 µmol, 13 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.30 (s,2H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.48-1.27 (m, 6H), 1.26-0.98 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 625 (M+H).

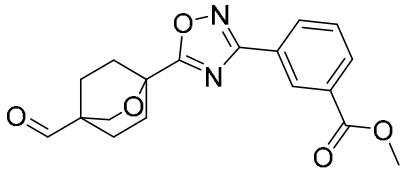
EJEMPLO 467

Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



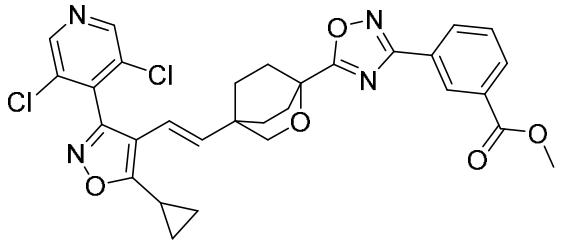
(467)

ETAPA A. Intermediario 467A. Preparación de metil 3-(5-(4-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



A una solución agitada de Intermediario 210D (110 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml), se agregó DMP (200 mg, 0,48 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con 10 % de $NaHCO_3$ (acuoso) (2 x 20 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,26 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido incoloro. MS (ESI) 343 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 467B. Preparación de metil (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato



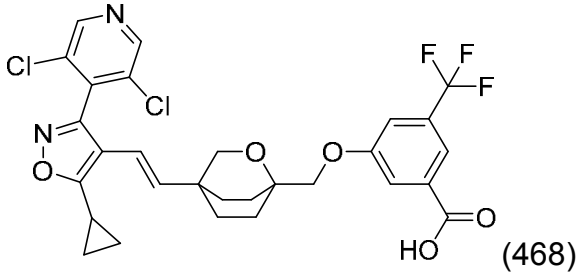
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194H, mediante la reacción de Intermediario 436A e Intermediario 467A: (25 mg, 0,042 mmol, 48 % de rendimiento, sólido marrón). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.53 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H). MS (ESI) 593 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 467

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el Intermediario 467B cuando correspondiese: (5,0 mg, 8,6 µmol, 20 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 579 (M+H).

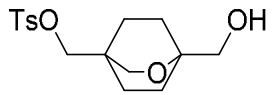
EJEMPLO 468

Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico



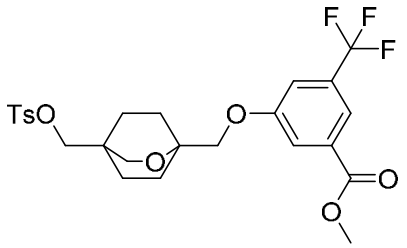
(468)

ETAPA A. Intermediario 468A. Preparación de (1-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato



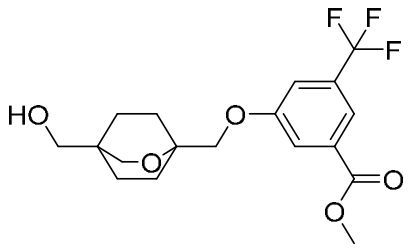
A una solución agitada de Intermediario 193D (6,0 g, 18 mmol) en THF (15 ml), se agregó complejo de borano-sulfuro de dimetilo (5,0 ml, 53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con MeOH y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, el solvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (3,7 g, 11 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40-1.63 (m, 8H). MS (ESI) 344 ($M+NH_3$).

ETAPA B. Intermediario 468B. Preparación de metil 3-((4-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato



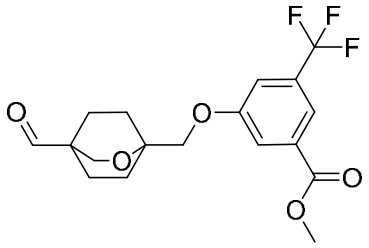
A una solución agitada de Intermediario 468A (200 mg, 0,61 mmol) en THF (6 ml), se agregaron metil 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato (160 mg, 0,74 mmol), trifenilfosfina (400 mg, 1,5 mmol) y luego diisopropil azodicarboxilato (0,30 ml, 1,5 mmol). Luego de agitar a reflujo durante 1,5 h, la reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 0,55 mmol, 90 % de rendimiento) como un semisólido rosa. MS (ESI) 546 ($M+NH_3$).

ETAPA C. Intermediario 468C. Preparación de metil 3-((4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E (Etapa D y E), sustituyendo el Intermediario 468B cuando correspondiese: (70 mg, 0,19 mmol, 97 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 6H). MS (ESI) 392 (M+NH3).

ETAPA D. Intermediario 468D. Preparación de metil 3-((4-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194F, sustituyendo el Intermediario 468C cuando correspondiese: (60 mg, 0,16 mmol, 80 % de rendimiento, sólido marrón). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.80-1.99 (m, 8H).

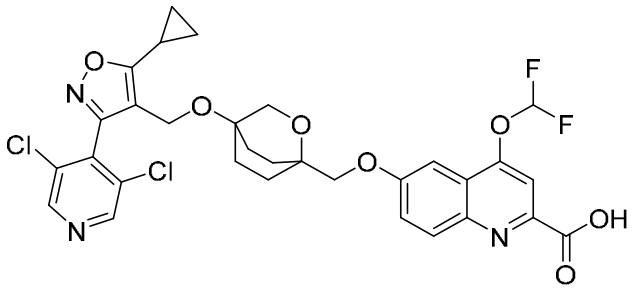
ETAPA E. EJEMPLO 468

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 194 (Etapa H e I), mediante la reacción de Intermediario 468D e Intermediario 436A: ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.70 (d, *J*=9.0 Hz, 4H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H).

FXR EC_{50} (nM) = 70. MS (ESI) 609 (M+H).

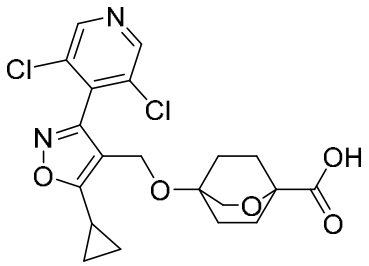
EJEMPLO 471

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



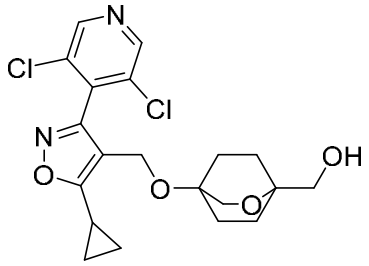
(471)

ETAPA A. Intermediario 471A. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 219C, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol cuando correspondiese: (100 mg, 0,18 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido incoloro. MS (ESI) 439 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 471B. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis del Intermediario 468A, sustituyendo el Intermediario 471A cuando correspondiese: (50 mg, 0,099 mmol, 44 % de rendimiento, aceite incoloro). MS

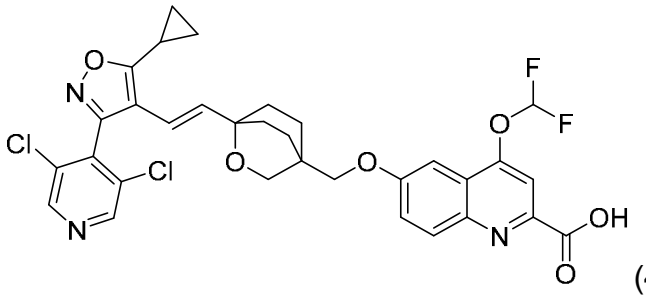
(ESI) 425 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 471

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 444 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 471B e Intermediario 284B: (1,6 mg, 2,4 µmol, 4 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 7.77-7.97 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 11.60 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.34-2.35 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 200. MS (ESI) 662 (M+H).

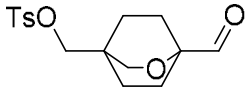
EJEMPLO 472

Ácido (*E*)-6-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



(472)

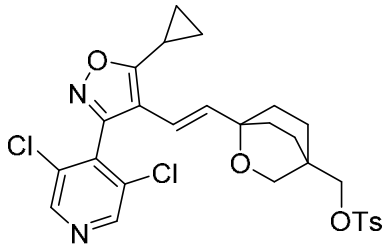
ETAPA A. Intermediario 472A. Preparación de (1-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato



A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,67 ml, 7,7 mmol) en DCM (10 ml), se agregó DMSO (0,54 ml, 7,7 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C. Luego de agitar a esta temperatura durante 15 min, se agregó Intermediario 468A (1,0 g, 3,1 mmol) en DCM (10 ml), y la reacción se agitó a -78 °C. Después de 3 h a esta temperatura, se agregó TEA (3,0 ml, 22 mmol), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con DCM (35 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (acuosa) (2 x 35 ml), salmuera, se secó en Na2SO4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo =

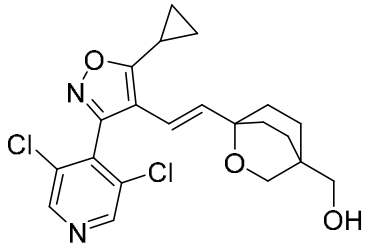
60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (800 mg, 2,5 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.67-1.79 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 4H).

ETAPA B. Intermediario 472B. Preparación de (*E*)-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194H, mediante la reacción de Intermediario 436A e Intermediario 472A: (600 mg, 1,0 mmol, 48 % de rendimiento) como un semisólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.85-7.70 (m, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.55-7.38 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). MS (ESI) 575 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 472C. Preparación de (*E*)-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metanol



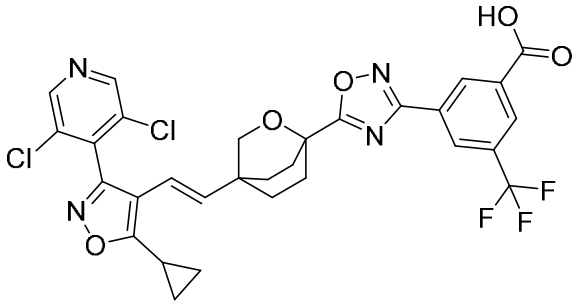
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E (Etapa D y E), sustituyendo el Intermediario 472D cuando correspondiese: (330 mg, 0,78 mmol, 72 % de rendimiento, sólido blanco). MS (ESI) 421 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 472

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 444 (Etapa B y C), mediante la reacción de Intermediario 472C e Intermediario 284B: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.85-7.45 (m, 2H), 77.43 (dd, *J*=9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.76 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 290. MS (ESI) 658 (M+H).

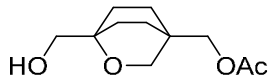
EJEMPLO 478

Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico



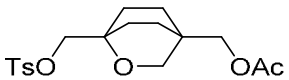
(478)

ETAPA A. Intermediario 478A. Preparación de (1-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil acetato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194D, sustituyendo el Intermediario 468A cuando correspondiese: (1,3 g, 6,1 mmol, 99 % de rendimiento, semisólido marrón). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 4.48 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.15 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66-1.46 (m, 8H).

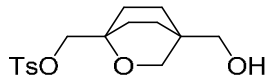
ETAPA B. Intermediario 478B. Preparación de (1-((tosiloxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)metil acetato



A una solución agitada de Intermediario 478A (1,3 g, 6,1 mmol) en piridina (15 ml), se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,4 g, 7,3 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la

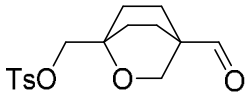
mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con HCl 1,5 N (acuoso) (3 x 50 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g, 3,5 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.43 (m, 8H). MS (ESI) 369 (M+H).

ETAPA C. Intermediario 478C. Preparación de (4-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil 4-metilbencensulfonato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E, sustituyendo el Intermediario 478B cuando correspondiese: (1,2 g, 3,6 mmol, 67 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 6H). MS (ESI) 327(M+H).

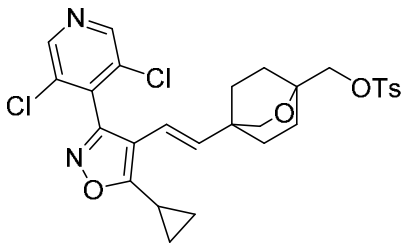
ETAPA D. Intermediario 478D. Preparación de (4-formil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil 4-metilbencensulfonato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis del Intermediario 472A, sustituyendo el Intermediario 478C cuando correspondiese: (60 mg, 0,19 mmol, 86 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 3H). MS (ESI) 325 (M+H).

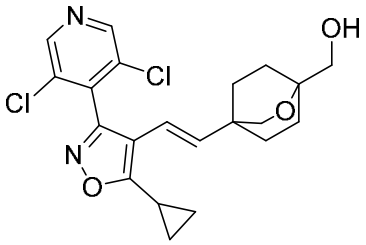
ETAPA E. Intermediario 478E. Preparación de (*E*)-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-

dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil 4-metilbencensulfonato



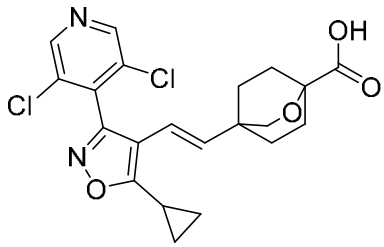
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194H, mediante la reacción de Intermediario 478D e Intermediario 436A: (70 mg, 0,12 mmol, 56 % de rendimiento). MS (ESI) 575 (M+H).

ETAPA F. Intermediario 478F. Preparación de (*E*)-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 194E (Etapa D y E), sustituyendo el Intermediario 478E cuando correspondiese: (340 mg, 0,80 mmol, 67 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.12 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 421 (M+H).

ETAPA G. Intermediario 478G. Preparación de ácido (*E*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución agitada de Intermediario 478F (150 mg, 0,36 mmol) en DMF (3 ml), se agregó PDC (400 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = PE, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,087 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (bs, 1H), 8.88 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 4H). MS (ESI) 435 (M+H).

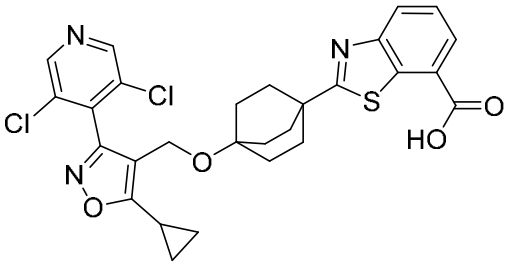
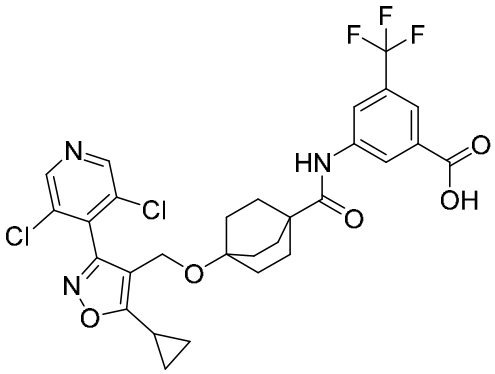
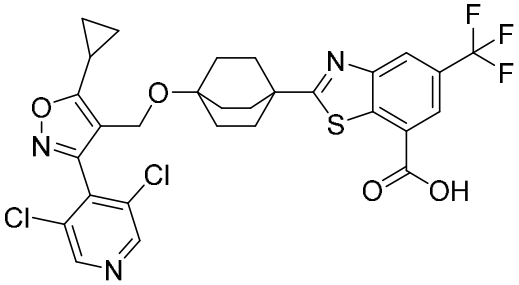
ETAPA H. EJEMPLO 478

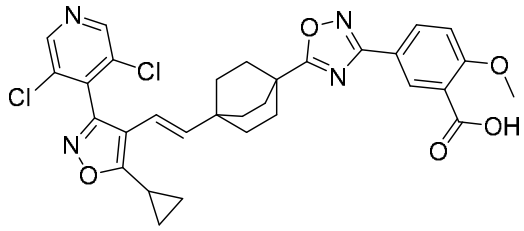
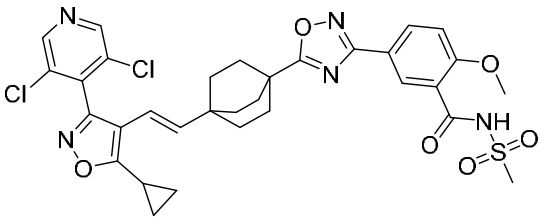
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 64 (Etapa C), mediante la reacción de Intermediario 478G e Intermediario 235A: (5,2 mg, 7,9 µmol, 21 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.19 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.18 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 647 (M+H).

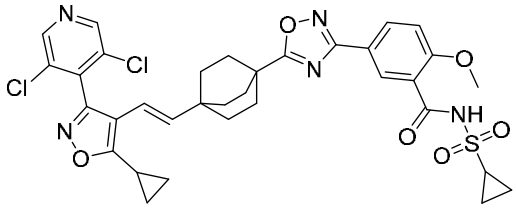
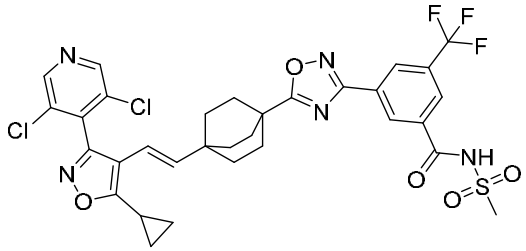
Los siguientes ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

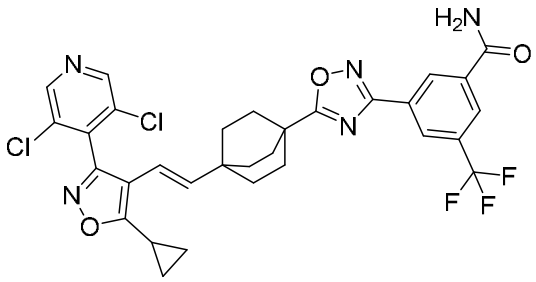
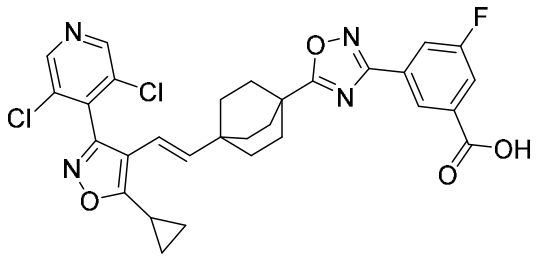
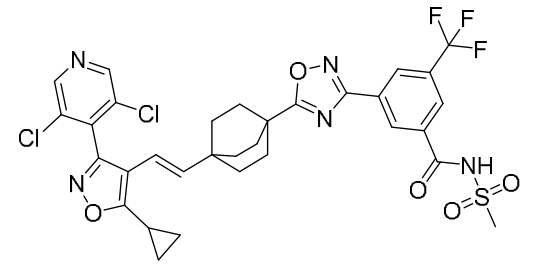
Tabla 8

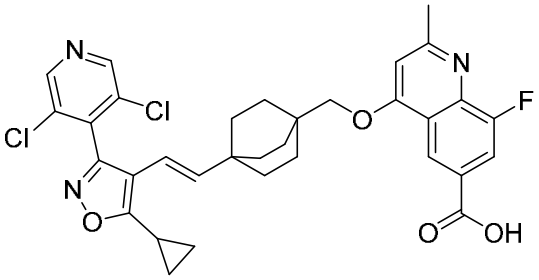
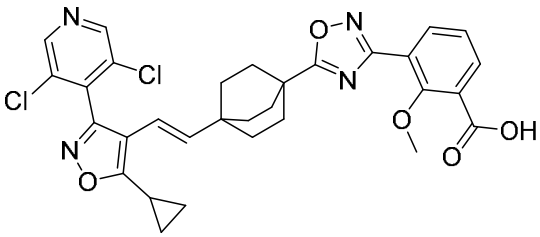
Ej. N.°	Estructura y nombre	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método

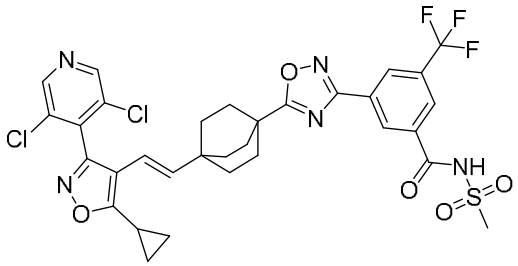
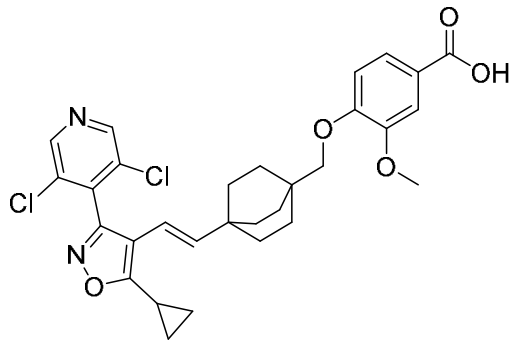
432	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.64 (s, 2H), 8.17 (dd, *J*=15.6, 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (d, *J*=8.0 Hz, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 168
433	 Ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 170
434	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=7.1 Hz, 6H), 1.54 (br. s., 6H), 1.21-1.06	Ej. 168

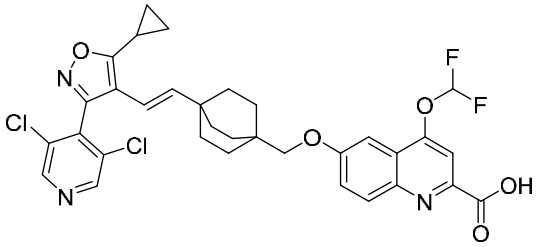
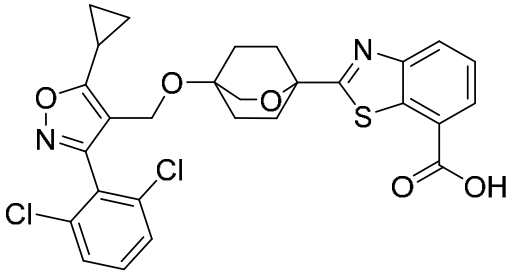
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	(m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 638 (M+H).	
437	 Ácido (*E*)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 436
438	 (*E*)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.21-7.99 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 684	Ej. 3

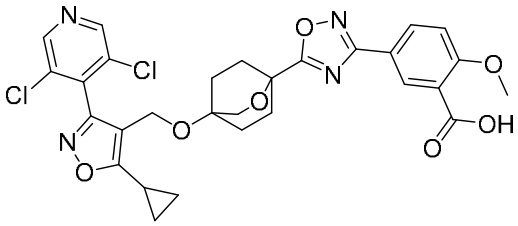
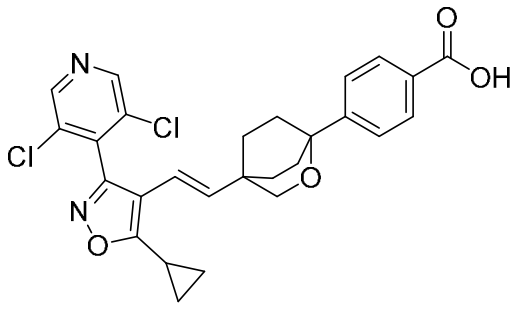
		(M+H).	
439	 (*E*)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzamida	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.37-1.07 (m, 8H). FXR EC_{50} (nM) = 280. MS (ESI) 710 (M+H)	Ej. 3
440	 (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2] octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.35-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 400. MS (ESI) 722 (M+H).	Ej. 3

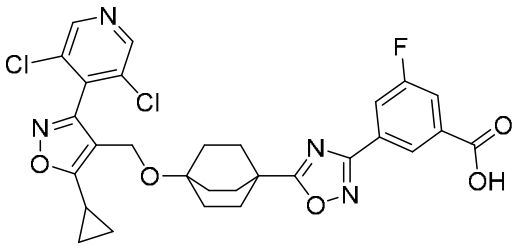
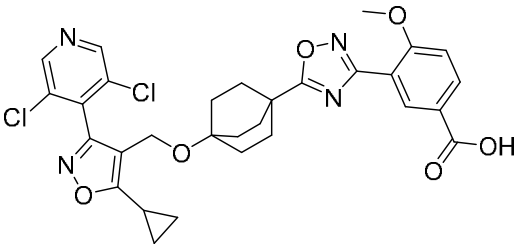
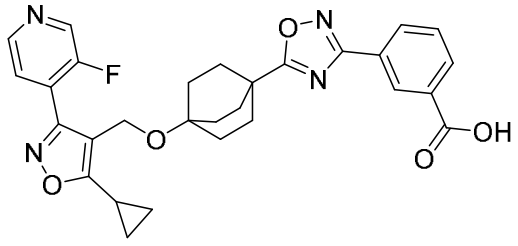
441	 (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 644 (M+H).	Ej. 435
442	 Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.04 -1.94 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.13 -1.09 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 436
445	 (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (*t*, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.9 Hz,	Ej. 3

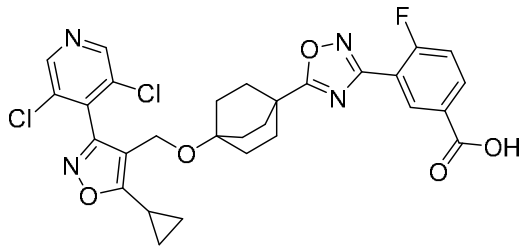
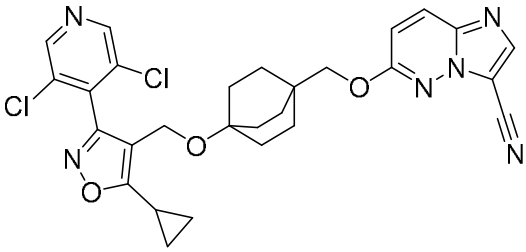
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.25 (br s, 2H), 1.12 (d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 720 (M+H)	
447	 Ácido (*E*)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-2-metilquinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 8.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=11.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 444
448	 Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.17 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45-	Ej. 436

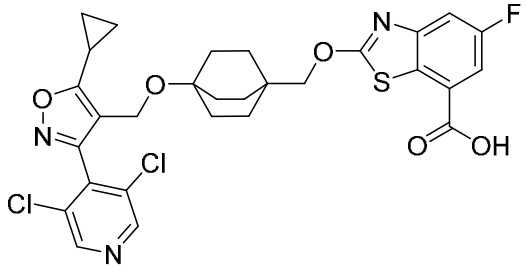
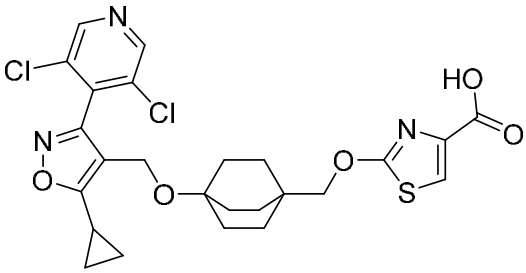
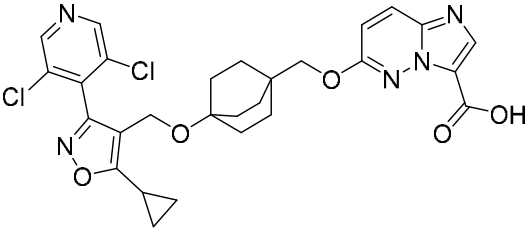
	oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	2.39 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.23-1.02 (m,4H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 607 (M+H).	
449	 (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (br s, 1H), 8.94-8.84 (m, 2H), 7.97 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 684 (M+H).	Ej. 3
450	 Ácido (*E*)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 7.54 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.41-2.33 (m,	Ej. 444

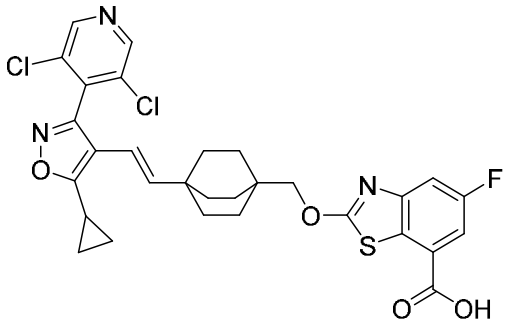
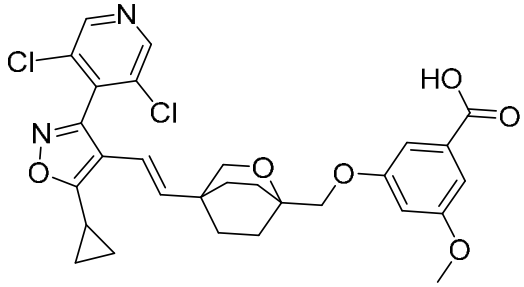
	3-metoxibenzoico	1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	
451	 Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.76 (t, *J* = 72.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 35. MS (ESI) 656 (M+H).	Ej. 444
454	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.05 (d, *J*=15.7	Ej. 168

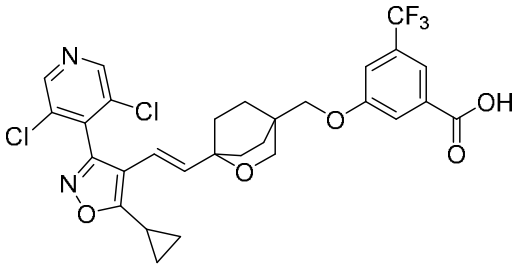
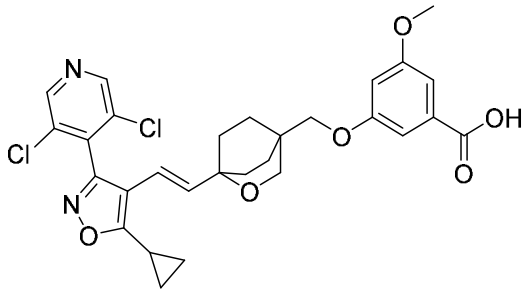
	oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-7-carboxílico	Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.09 (d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 680. MS (ESI) 571 (M+H).	
455	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.10 (d, *J*=3.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 290. MS (ESI) 613 (M+H).	Ej. 193
457	 Ácido (*E*)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.68-1.64	Ej. 194

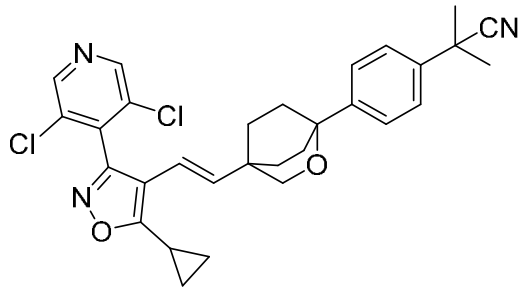
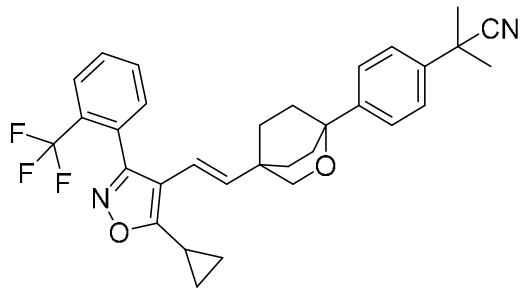
		(m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 87. MS (ESI) 511 (M+H).	
458	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 4.25 (s, 2H),2.36-2.27 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.57 -1.42 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 85. MS (ESI) 599 (M+H).	Ej. 64
459	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 630. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 64
460		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12	Ej. 1

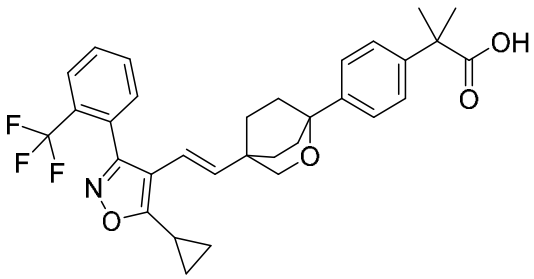
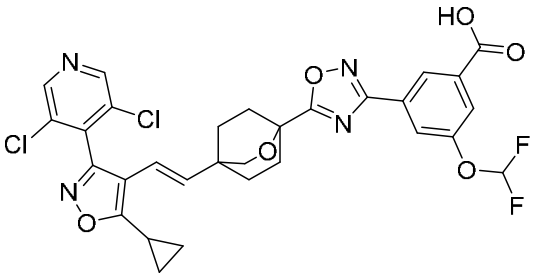
	Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 6H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4500. MS (ESI) 530 (M+H).	
461	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (br. s., 1H), 8.84 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J*=8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=10.1, 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 599 (M+H)	Ej. 64
462	 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.18 (d,*J*=9.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.42 -1.23 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 104

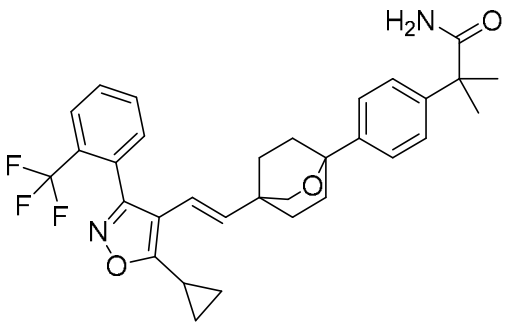
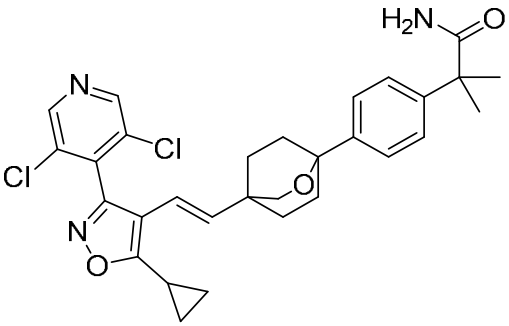
		220. MS (ESI) 565 (M+H).	
463	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 (dd, *J*=9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 41. MS (ESI) 618 (M+H).	Ej. 176
465	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)tiazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 550 (M+H).	Ej. 176
466	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.20-7.97 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63-1.45	Ej. 104

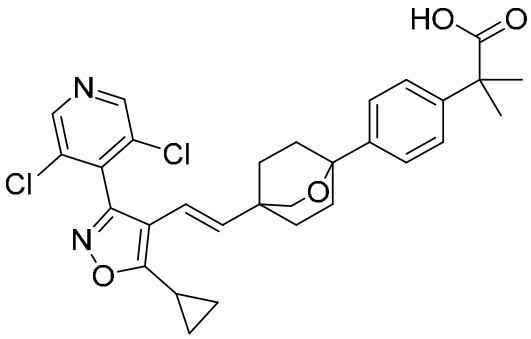
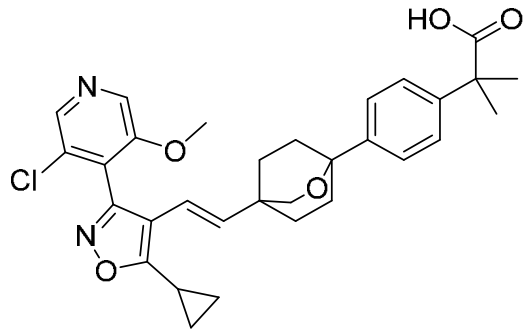
	metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico	(m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 584 (M+H).	
469	 Ácido (*E*)-2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.49 (d, *J*=9.0 Hz, 6H), 1.38 (d, *J*=8.6 Hz, 6H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 614 (M+H).	Ej. 176
470	 Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-5-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.01 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.51 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 6H), 1.32-1.07 (m, 2H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 571	Ej. 444

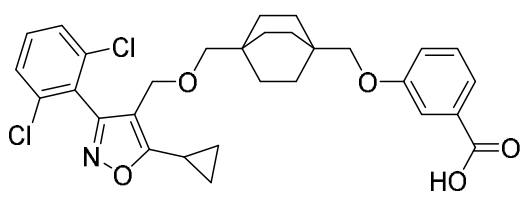
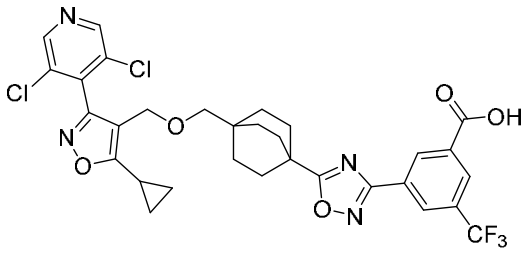
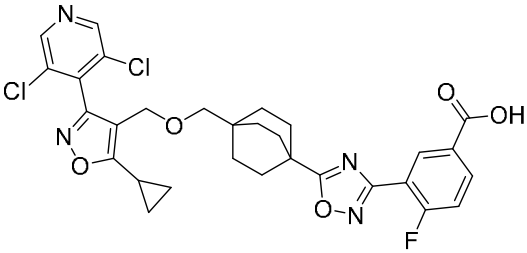
		(M+H).	
473	 Ácido (*E*)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il) metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 8H), 1.25-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 609 (M+H)	Ej. 444
474	 Ácido (*E*)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il) metoxi)-5-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (br s, 1H) 8.90 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=4.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 571 (M+H)	Ej. 444

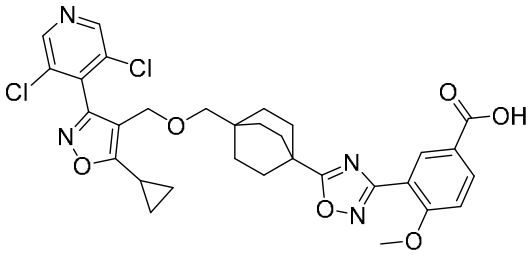
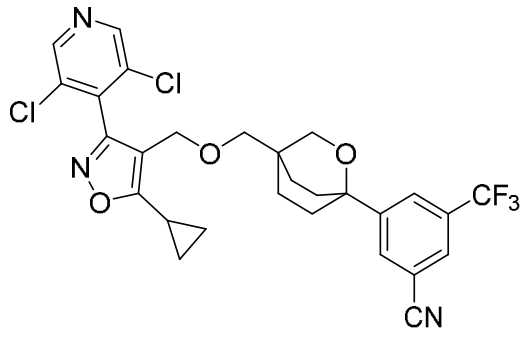
475	 (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanonitrilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 6.15 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.61(m, 10H), 1.22-1.1 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 534 (M+H).	Ej. 194
476	 (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanonitrilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94-7.96 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 690. MS (ESI) 532 (M+H).	Ej. 194

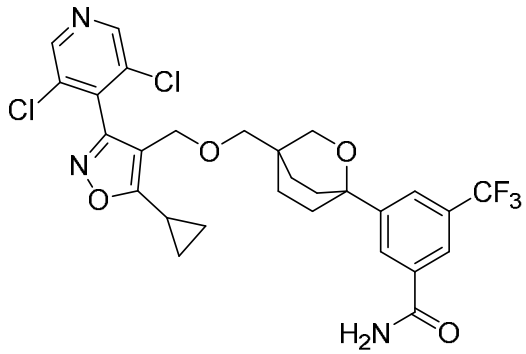
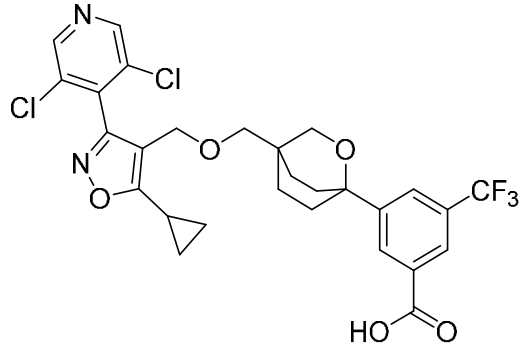
477	 Ácido (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 552 (M+H).	Ej. 194
479	 Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.71 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 73.20 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 645	Ej. 478

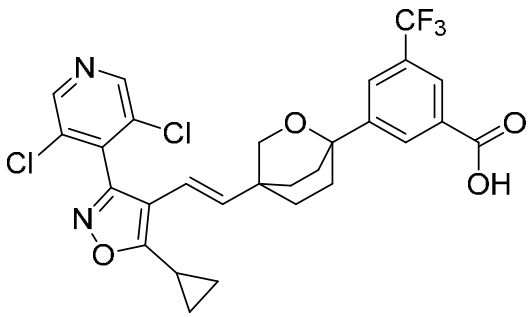
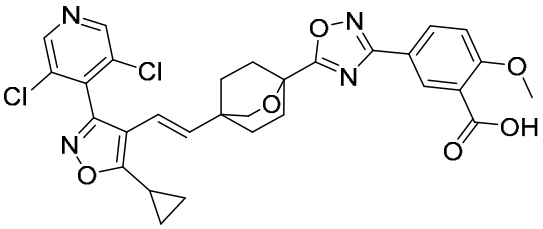
		(M+H).	
480	 (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.03 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 1000. MS (ESI) 551 (M+H).	Ej. 194
481	 (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.27 (q, *J*=8.7 Hz, 4H), 6.86 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) =	Ej. 194

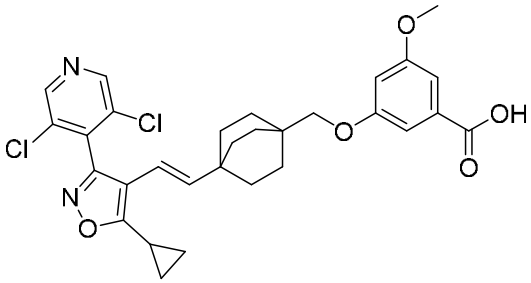
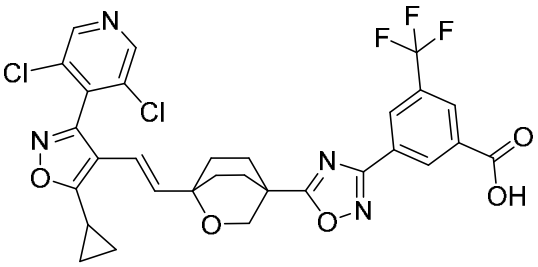
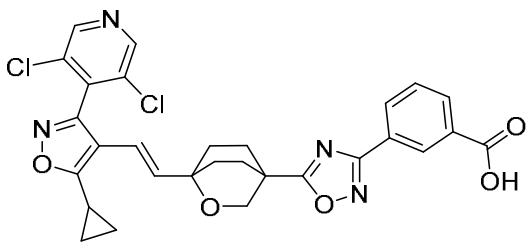
		510. MS (ESI) 552 (M+H).	
482	 Ácido (*E*)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.02 (dd, *J*=13.1, 5.3 Hz, 2H), 1.87 -1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 950. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 194
483	 Ácido (*E*)-2-(4-(4-(2-(3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.27 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, *J*=7.6 Hz, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.17 (dt, *J*=8.4, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4500. MS (ESI) 549 (M+H).	Ej. 194

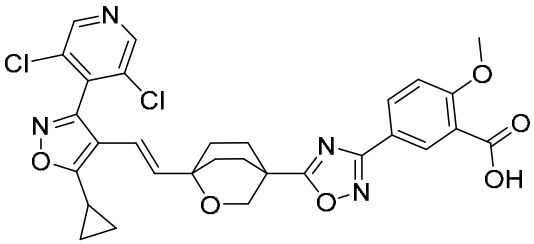
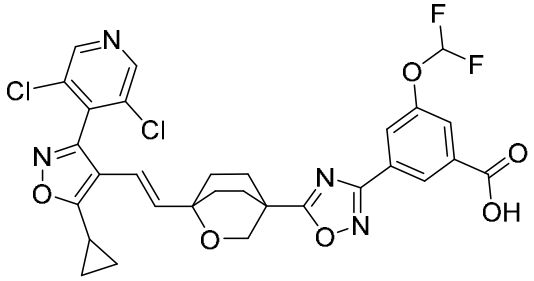
484	 Ácido 3-((4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz,1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.50 -1.29 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 200. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 464
485	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.21-1.05 (m,4H). FXR EC_{50} (nM) = 380. MS (ESI) 663 (M+H).	Ej. 151
486	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.21-8.02 (m, 1H),7.51-7.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.91-1.78 (m,6H),	Ej. 151

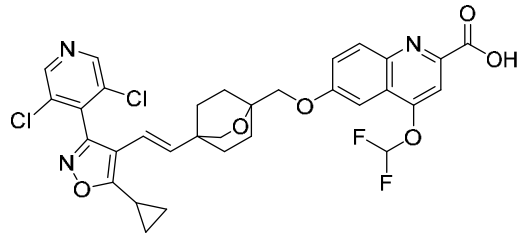
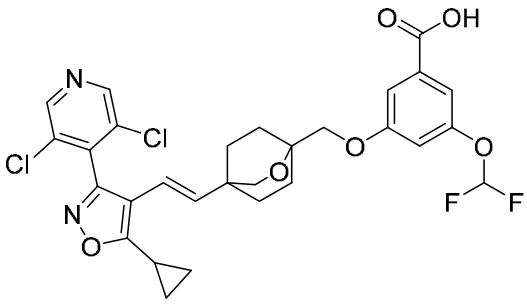
	il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico	1.32-1.21 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 613 (M+H).	
487	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.44 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.11(dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.37 -2.34 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 5400. MS (ESI) 625 (M+H).	Ej. 151
488	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.32 (s,2H), 3.61 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H),1.48-1.32 (m, 4H), 1.22-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 578 (M+H).	Ej. 195

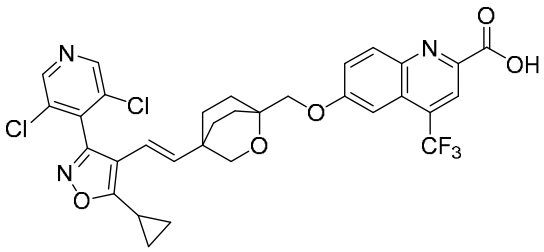
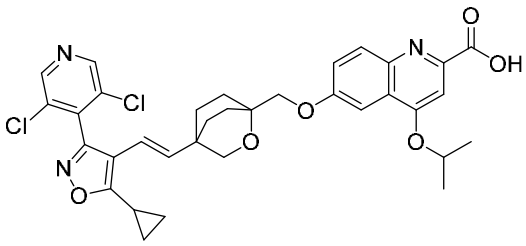
489	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97-8.85 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H),7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.50-1.32 (m,4H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 195
490	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 96. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 195

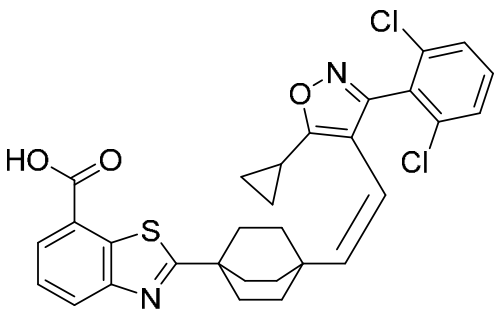
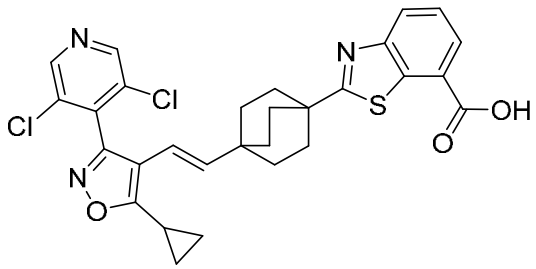
491	 Ácido (*E*)-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.16 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 1.30 -1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 194
492	 Ácido (*E*)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 478

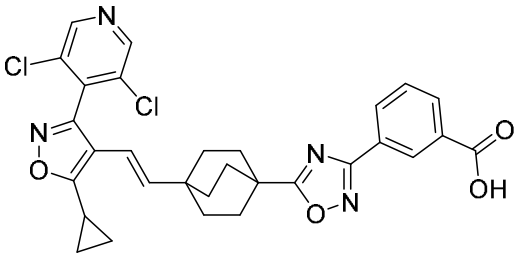
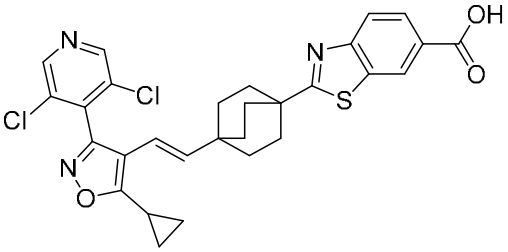
493	 Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 7.02 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.28-1.07 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ej. 444
494	 Ácido (*E*)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.30 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H),1.89-1.71 (m, 4H), 1.29-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 647 (M+H).	Ej. 478
495	 Ácido (*E*)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 2H), 8.52 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),8.17-8.08 (m, 1H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 1H),	Ej. 478

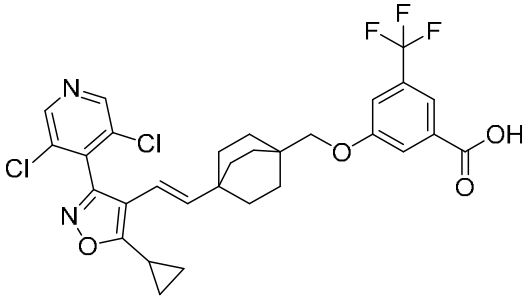
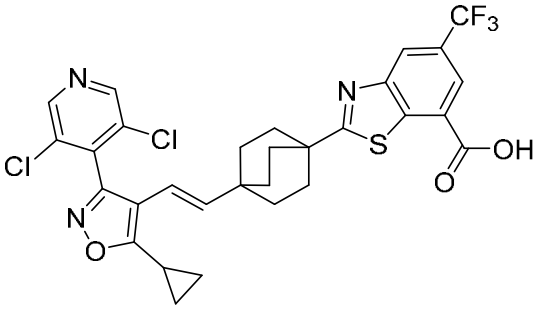
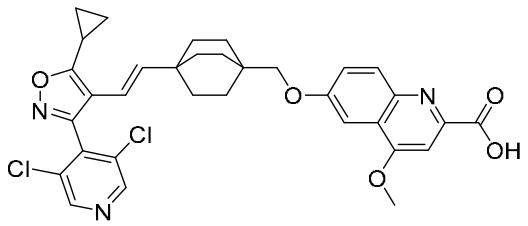
	(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H),4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 579 (M+H).	
496	 Ácido (*E*)-5-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 478
497	 Ácido (*E*)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),7.46 (t, *J*=73.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d,*J*=16.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40(m, 1H), 2.23-2.06	Ej. 478

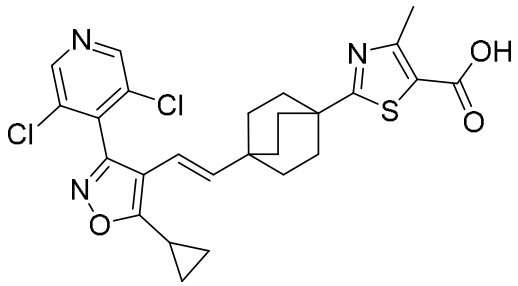
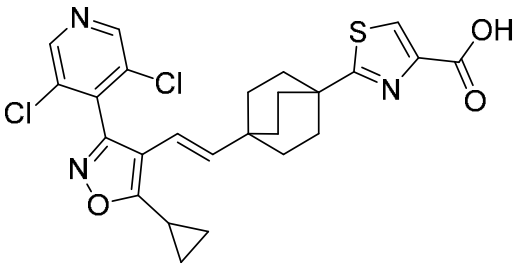
	1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico	(m, 4H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.27 -1.16 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 645 (M+H).	
498	 Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.99-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 658 (M+H)	Ej. 444
499	 Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.52-6.99 (m, 4H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 444

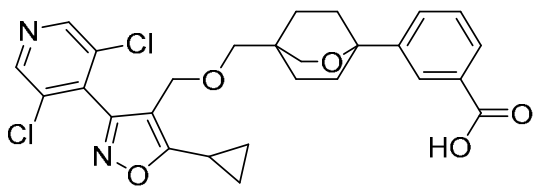
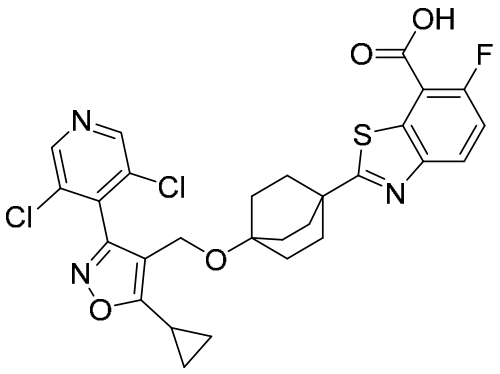
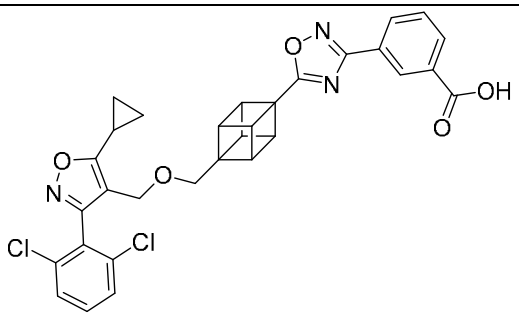
500	 Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.74-1.54(m, 6H), 1.28-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 660 (M+H).	Ej. 444
501	 Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.18-5.2 (m, 1H), 2.45-2.40 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1. 42-1.40 (m,6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 650 (M+H).	Ej. 444

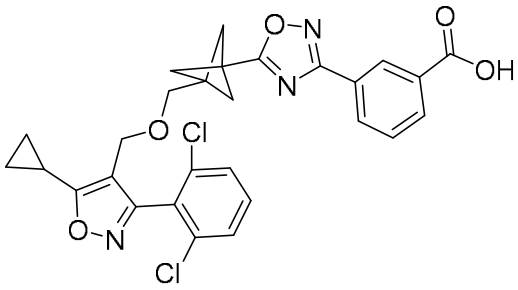
502	 Ácido (*Z*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 565 (M+H).	Ej. 182
503	 Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.63-1.44 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 31. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 182

504	 Ácido (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 478
505	 Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-6-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.68 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 88. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 478

506	 Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 6. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 444
507	 Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 6H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.23-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 634 (M+H).	Ej. 182
508	 Ácido (*E*)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Hz, 1H),	Ej. 444

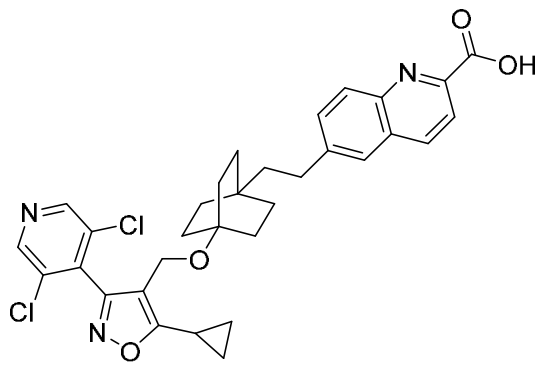
	il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 620 (M+H).	
509	 Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 530 (M+H).	Ej. 162
510	 Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 410. MS (ESI) 516 (M+H).	Ej. 162

511	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.36 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2900. MS (ESI) 529 (M+H).	Ej. 195
512	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (dd, *J*=8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 43. MS (ESI) 588 (M+H).	Ej. 16
513		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-	Ej. 151

	Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) metil)cuban-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoico	7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 588 (M+H)	
514	 Ácido 3-(5-(3-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). *2 protones faltantes debido a la supresión de agua*. FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 552 (M+H)	Ej. 151

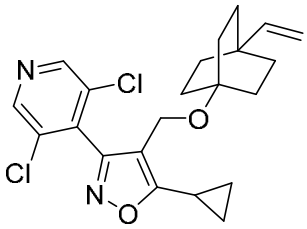
EJEMPLO 515

Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)quinolin-2-carboxílico



(515)

ETAPA A. Intermediario 515A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((4-vinilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,4 g, 6,7 mmol) en tolueno (56 ml) a 0 °C, se agregó una solución de KHMDS (0,5 N en THF) (13 ml, 6,7 mmol). Después de agitar durante 15 min, se agregó una solución de Intermediario 519D (1,2 g, 2,8 mmol) en tolueno (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 60 ml/min) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,84 g, 2,0 mmol, 72 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.77-8.29 (m, 2H), 5.66 (dd, *J*=17.4, 11.0 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 6H), 1.24 (dd, *J*=5.0, 2.3 Hz, 2H), 1.11 (dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, 2H). MS (ESI) 419 (M+H).

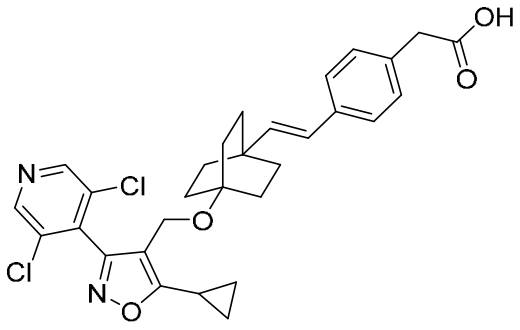
ETAPA B. EJEMPLO 515

A una solución de Intermediario 515A (66 mg, 0,16 mmol) en THF (530 µl) a 0 °C, se agregó una solución de 9-BBN (0,5 N en THF) (76 µl, 0,38 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y luego se

enfrió hasta 0 °C. Se agregó agua (0,2 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mitad de la mezcla de reacción se agregó a una solución de metil 6-bromoquinolin-2-carboxilato (sal de HCl) (24 mg, 0,079 mmol), fosfato de potasio tribásico (117 mg, 0,55 mmol), cloruro de litio (20 mg, 0,47 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (20 mg, 0,017 mmol) en EtOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 57-82% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (3,2 mg, 0,005 mmol, 6,5 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.70 (m, 2H), 8.36 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 8H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.3 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 87. MS (ESI) 592 (M+H).

EJEMPLO 516

Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético



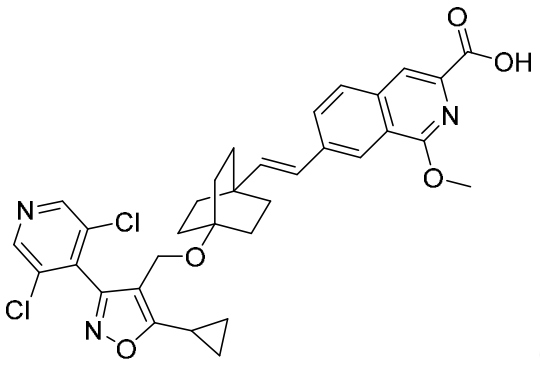
(516)

A una solución de Intermediario 515A (43 mg, 0,10 mmol), etil 2-(4-bromofenil)acetato (62 mg, 0,26 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (2,0

ml) purgada con N_2, se agregó $PdCl_2$(dppf) (6,6 mg, 9,2 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener un aceite marrón oscuro. Al aceite marrón oscuro, se agregaron THF (1,0 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH 2 N (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se acidificó con ácido acético (0,05 ml) y se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 57-82% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (4,1 mg, 0,007 mmol, 6,8 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).

EJEMPLO 517

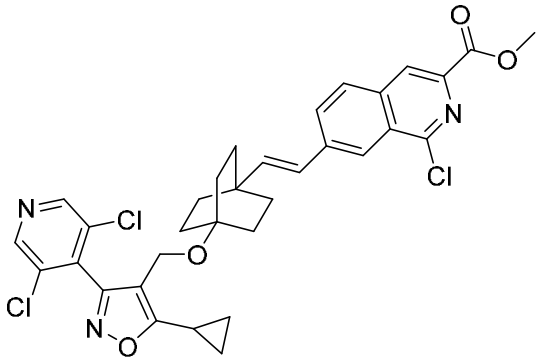
Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metoxiisoquinolin-3-carboxílico



(517)

ETAPA A. Intermediario 517A. Preparación de metil (E)-1-cloro-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)

isoquinolin-3-carboxilato



A una solución de Intermediario 515A (170 mg, 0,40 mmol), metil 7-bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato (130 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (220 mg, 1,6 mmol) en DMF (4,0 ml) purgada con N_2, se agregó $PdCl_2$(dppf) (18 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; velocidad de flujo = 35 ml/min) para obtener el compuesto del título (120 mg, 0,188 mmol, 46,9 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.46 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.75 (m, 2H), 6.42 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H). MS (ESI) 638 (M+H).

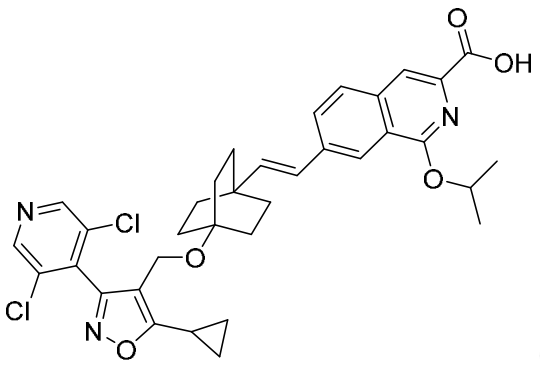
ETAPA B. EJEMPLO 517

A una solución de Intermediario 517A (17 mg, 0,027 mmol) en MeOH (0,30 ml) y THF (0,30 ml), se agregó una solución al 25 % de metóxido de sodio en MeOH (0,030 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (0,10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se acidificó con ácido acético (0,05 ml) y se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido

trifluoroacético; gradiente: 57-82% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (5,1 mg, 0,008 mmol, 30 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 42. MS (ESI) 620 (M+H).

EJEMPLO 518

Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico



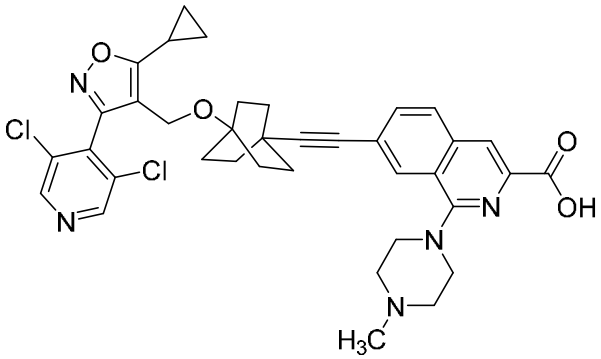
(518)

A un vial que contenía *i*-PrOH (291 µl), se agregó 60 % de NaH (7,3 mg, 0,18 mmol). Después de 10 min, se agregó Intermediario 517A (13 mg, 0,020 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron 60 % de NaH adicional (7,3 mg, 0,18 mmol) y THF (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 57-82% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que

contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (3,4 mg, 0,005 mmol, 24 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.05-7.86 (m, 3H), 6.55-6.27 (m, 2H), 5.64 (quin, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.47-1.31 (m, 12H), 1.16 (dt, *J*=8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 648 (M+H).

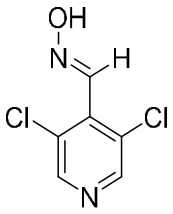
EJEMPLO 519

Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico



(519)

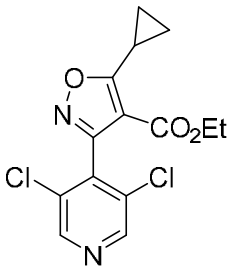
ETAPA A. Intermediario 519A. Preparación de oxima de 3,5-dicloroisonicotinaldehído



Se agregó hidroxilamina clorhidrato (0,592 g, 8,52 mmol) a una solución de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (1,00 g, 5,68 mmol) en piridina (2,8 ml) a temperatura ambiente, para obtener una leve exotermia. Después de 10 min, el exceso de piridina se retiró al vacío. El residuo se basificó con K_2HPO_4 acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. Se formó un sólido blanco, que se recolectó mediante filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido filtrado y el material concentrado se combinaron para obtener el compuesto del título (1,07 g, 5,60 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco en una relación de *E*:*Z* 2,5:1, que se usó sin purificación adicional. Isómero

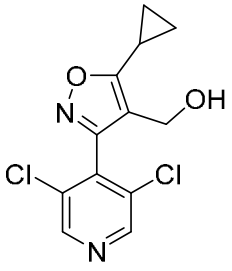
principal: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H). Isómero secundario: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.70 (s, 1H). MS (ESI) 190.9 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 519B. Preparación de etil 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml que contenía etil 3-ciclopropil-3-oxopropanoato (161 g, 1030 mmol) se agregó TEA (470 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se enfrió hasta 5 °C. Se agregó una solución de Intermediario 519A (233 g, 1030 mmol) en EtOH (470 ml) durante 10 min, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El sólido aislado se suspendió en *n*-pentano, se agitó durante 10 min, se filtró y se lavó con *n*-pentano para obtener el compuesto del título (300 g, 917 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.94 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). MS (ESI) 327.1 (M+H).

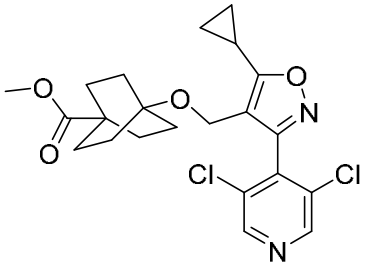
ETAPA C. Intermediario 519C. Preparación de (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)metanol



A una solución de 519B (50,0 g, 153 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2000 ml) a -78 °C, se agregó una solución 1 M de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (428 ml, 428 mmol)

durante 8 min. Después de 5 min, la reacción se inactivó lentamente con una solución acuosa de sal de Rochelle (450 g en 1 l de agua). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2000 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 l), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y, mientras se agitaba, se agregó *n*-pentano (400 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, y luego la solución se decantó. El sólido se lavó con *n*-pentano (200 ml), que se decantó. El material se secó al vacío para obtener el compuesto del título (41,0 g, 138 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.19 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H). MS (ESI) 285.2 (M+H).

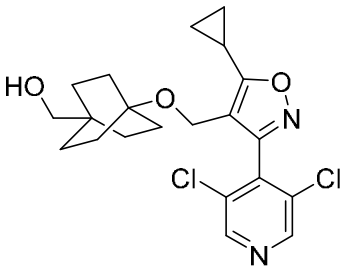
ETAPA D. Intermediario 69A. Preparación de metil 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato



A un vial de presión, se agregaron Intermediario 519C (2,57 g, 9,00 mmol), Intermediario 4A (3,97 g, 13,5 mmol) y trifluorometiltolueno (18 ml). La mezcla de reacción se agitó para garantizar que los materiales se mezclaran bien. Se agregó trifluorometansulfonato de plata (3,47 g, 13,5 mmol). Mientras se agitaba, se agregó 2,6-di-*ter*-butilpiridina (3,96 ml, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó hasta 100 °C durante la noche. Se agregó Intermediario 4A adicional (2,0 g), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M (2x) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron a través de Celite. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,87 g, 4,15 mmol, 46 % de rendimiento) como un vidrio

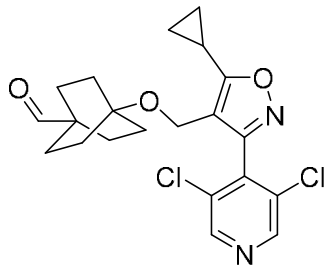
incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 451.4 (M+H).

ETAPA E. Intermediario 276A. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



A una solución agitada de Intermediario 69A (1,10 g, 2,44 mmol) en THF (24 ml) a -78 °C, se agregó por goteo una solución 2 M de LAH en THF (1,03 ml, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó por goteo secuencialmente con agua (0,08 ml), 15 % de NaOH acuoso (0,08 ml) y agua (0,24 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 h. Se agregó $MgSO_4$, y la mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,01 g, 2,39 mmol, 98 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 423.0 (M+H).

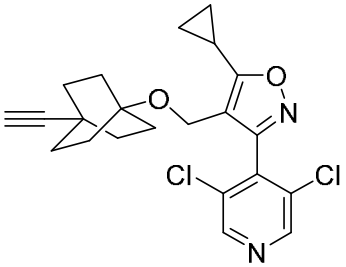
ETAPA F. Intermediario 519D. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbaldehído



A una solución de cloruro de oxalilo (0,019 ml, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (1,1 ml) a -78 °C, se agregó por goteo una solución de DMSO (0,035 ml, 0,49 mmol) en CH_2Cl_2 (0,55 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Luego, se

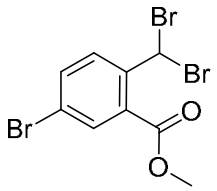
agregó lentamente una solución de Intermediario 276A (0,069 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), el matraz se enjuagó con CH_2Cl_2 (0,5), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó TEA (0,11 ml, 0,82 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,070 g, 0,16 mmol, 100 % de rendimiento) como una espuma, que se solidificó como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.07 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 421.0 (M+H).

ETAPA G. Intermediario 519E. Preparación de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



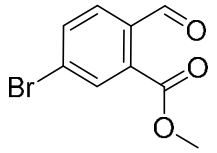
A una mezcla de Intermediario 519D (1,80 g, 4,26 mmol) y K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol), se agregó MeOH anhidro (17 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (0,98 g, 5,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O, se lavó con K_2HPO_4 acuoso 1 M, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,40 g, 3,36 mmol, 79 % de rendimiento) como un vidrio incoloro, que se solidificó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 417.4 (M+H).

ETAPA H. Intermediario 519F. Preparación de metil 5-bromo-2-(dibromometil) benzoato



Una solución de metil 5-bromo-2-metilbenzoato (5,00 g, 21,8 mmol), NBS (3,88 g, 21,8 mmol) y AIBN (0,179 g, 1,09 mmol) se calentó a reflujo durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más AIBN (0,179 g, 1,091 mmol) y NBS (3,88 g, 21,8 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 días. Se agregó más AIBN (0,179 g, 1,09 mmol) y NBS (3,88 g, 21,8 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M, $Na_2S_2O_3$ acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,59 g, 19,6 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

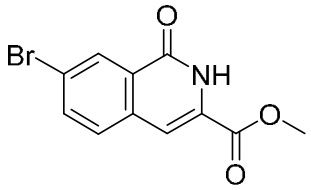
ETAPA I. Intermediario 519G. Preparación de metil 5-bromo-2-formilbenzoato



A una suspensión de Intermediario 519F (7,31 g, 18,9 mmol) en *i*-PrOH (132 ml) en un matraz protegido de la luz, se agregó por goteo una solución de nitrato de plata (6,58 g, 38,7 mmol) en agua (13 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para eliminar el *i*-PrOH. El producto se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El compuesto del título (3,28 g, 13,5 mmol, 71 % de rendimiento) se aisló y se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10.59 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

ETAPA J. Intermediario 519H. Preparación de metil 7-bromo-1-oxo-1,2-

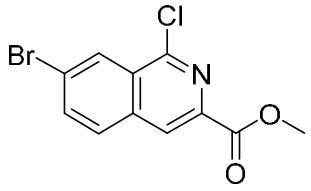
dihidroisoquinolin-3-carboxilato



Etapa. 1. Una solución de Intermediario 519G (1,65 g, 6,79 mmol), benzoilglicina (1,34 g, 7,47 mmol), acetato de sodio (0,613 g, 7,47 mmol) y anhídrido acético (3,2 ml, 34 mmol) se calentó hasta 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua para precipitar el producto, que se filtró y se lavó con agua. El material se secó al vacío para obtener metil 5-bromo-2-((5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-iliden)metil)benzoato crudo como un sólido amarillo oscuro, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. A una solución del material de la etapa anterior (2,62 g, 6,79 mmol) en MeOH (41 ml), se agregó KOH (0,762 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en agua/EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. Al material crudo se agregó CH_3CN/agua 1:1 con 0,1 % de TFA (200 ml). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego, 0 °C. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,83 g, 6,50 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido *beige*. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.32 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 282.0, 284.0 (M+H).

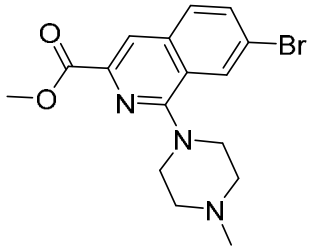
ETAPA K. Intermediario 519J. Preparación de metil 7-bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato



A una solución de Intermediario 519H (0,7140 g, 2,53 mmol) en tolueno

anhidro (7,7 ml), se agregaron DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol) y $POCl_3$ (0,28 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró. El material crudo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró para obtener el compuesto del título (0,750 g, 2,50 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.62-8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 300.1, 302.1 (M+H).

ETAPA L. Intermediario 519K. Preparación de metil 7-bromo-1-(4-metilpiperazin-1-il) isoquinolin-3-carboxilato



A una solución de Intermediario 519J (0,750 g, 2,50 mmol) en DMF (8,9 ml), se agregó 1-metilpiperazina (0,83 ml, 7,5 mmol), y luego, DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,865 g, 2,38 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido *beige*, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.25 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 4H), 2.72 (br t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI) 364.2, 366.2 (M+H).

ETAPA M. EJEMPLO 519.

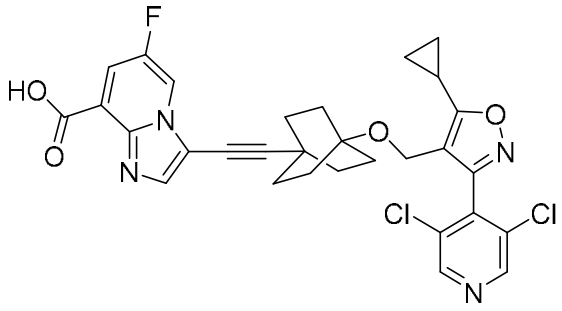
Etapa 1. Un vial de presión con CuI (0,18 mg, 0,94 µmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,68 mg, 0,94 µmol, Intermediario 519K (0,015 g, 0,061 mmol) e Intermediario 519E (0,020 g, 0,047 mmol)) se purgó con nitrógeno y al vacío (3x). Se agregaron THF anhidro (0,37 ml) y TEA (0,10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró.

Etapa 2. El material crudo se disolvió en THF (0,39 ml), y se agregó NaOH

acuoso 1 M (0,28 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl acuoso 1 M, y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título (11 mg, 0,020 mmol, 43 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. Ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cypa7a1* = -92 %, *Ffg15* = +1,4x. MS (ESI) 686.3 (M+H).

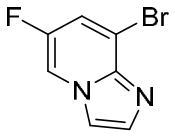
EJEMPLO 520

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico



(520)

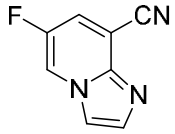
ETAPA A. Intermediario 520A. Preparación de 8-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina, HCl



Un vial de presión que contenía 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (0,500 g, 2,62 mmol) y 50 % de cloroacetaldehído acuoso (0,67 ml, 5,2 mmol) se calentó hasta 80 °C. La mezcla de reacción se concentró. El sólido crudo se suspendió en CH_2Cl_2, y la solución amarilla se decantó (3x). El compuesto del título (0,674 g, 2,62 mmol, 100 % de rendimiento) se aisló como un sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (dd, *J*=3.7, 2.1 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.09

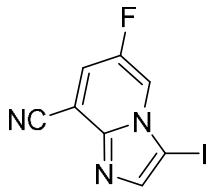
(s, 1H). MS (ESI) 215.1 (M+H).

ETAPA B. Intermediario 520B. Preparación de 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo



Un vial para microondas que contenía Intermediario 520A (0,300 g, 1,40 mmol), Xantphos (0,040 g, 0,070 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,032 g, 0,035 mmol) y cianuro de zinc (0,328 g, 2,79 mmol) se purgó con nitrógeno (3x), y luego se agregó DMF anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 1 h. La solución se decantó de los sólidos en el fondo del tubo, que se enjuagaron con una pequeña cantidad de DMF (2x). A las soluciones combinadas se agregó por goteo agua (20 ml). Se formó un precipitado marrón. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (3x), y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El compuesto del título (0,158 g, 0,983 mmol, 71 % de rendimiento) se aisló como un sólido *beige*, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.34 (dd, *J*=3.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.7, 2.2 Hz, 1H). MS (ESI) 162.2 (M+H).

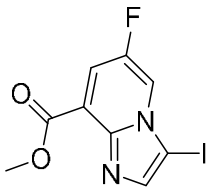
ETAPA C. Intermediario 520C. Preparación de 6-fluoro-3-iodoimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo



A una solución de Intermediario 520B (0,144 g, 0,892 mmol) en CH_3CN (3,6 ml) a 0 °C, se agregó NIS en una porción. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 0,2 equivalentes de NIS a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró. El material se suspendió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1 M (2x), $Na_2S_2O_3$ acuoso y salmuera, se secó

($MgSO_4$) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,236 g, 0,822 mmol, 92 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.36 (dd, *J*=3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.4, 2.2 Hz, 1H). MS (ESI) 288.1 (M+H).

ETAPA D. Intermediario 520D. Preparación de metil 6-fluoro-3-iodoimidazo[1,2-a] piridin-8-carboxilato



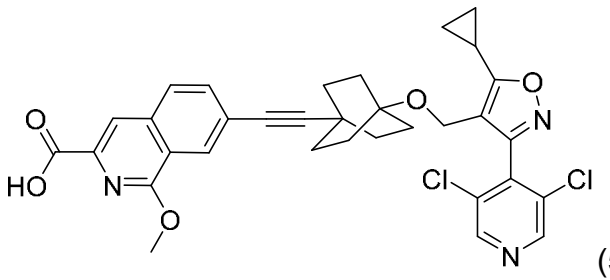
A una solución de Intermediario 520C (0,100 g, 0,348 mmol) en MeOH (3,5 ml), se agregó H_2SO_4 concentrado (0,50 ml, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró. La solución se dividió en EtOAc y NaOH 1 M. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,0635 g, 0,198 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.30 (dd, *J*=3.6, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 321.0 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 520

El compuesto del título se preparó del Intermediario 520D e Intermediario 519E de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapas B y C): (9,7 mg, 0,016 mmol, 28 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.3 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 595.0 (M+H).

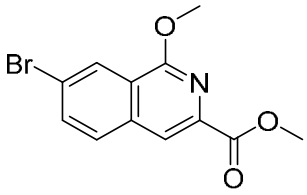
EJEMPLO 521

Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-metoxiisoquinolin-3-carboxílico



(521)

ETAPA A. Intermediario 521A. Preparación de metil 7-bromo-1-metoxiisoquinolin-3-carboxilato



A un vial de presión que contenía Intermediario 519J (0,100 g, 0,333 mmol), se agregó 25 % de metóxido de sodio (0,38 ml, 1,7 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h.

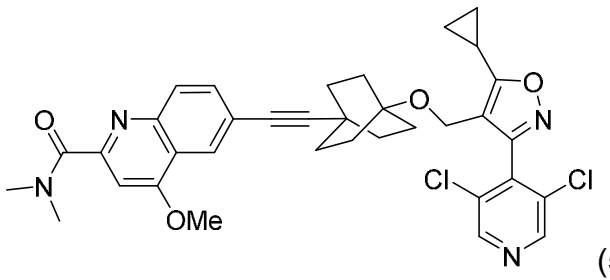
La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,0758 g, 0,256 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 296.0, 298.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 521.

El compuesto del título se preparó del Intermediario 521A e Intermediario 519E de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapas B y C): (11,8 mg, 0,019 mmol, 58 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 618.2 (M+H).

EJEMPLO 522

6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-metoxi-*N*,*N*-dimetilquinolin-2-carboxamida

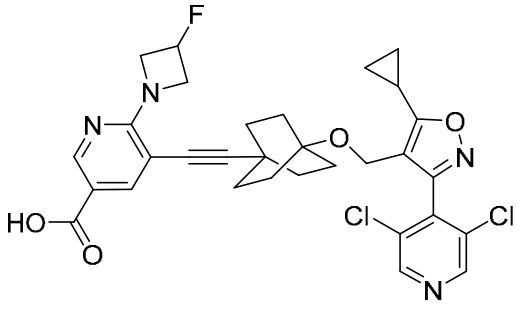


(522)

A una solución de Ejemplo 375 (0,012 g, 0,019 mmol) y HATU (8,1 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,19 ml), se agregó una solución de dimetilamina 2 M en MeOH (0,015 ml, 0,029 mmol), y luego, TEA (8,1 µl, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con DMF y se purificó mediante RP-HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título (10 mg, 0,016 mmol, 83 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 645.2 (M+H).

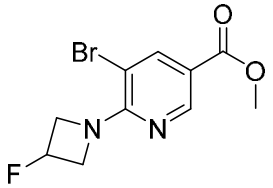
EJEMPLO 523

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-(3-fluoroazetidin-1-il)nicotínico



(523)

ETAPA A. Intermediario 523A. Preparación de metil 5-bromo-6-(3-fluoroazetidin-1-il) nicotinato



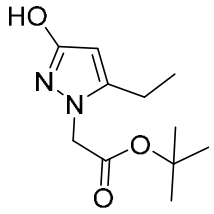
A una solución de metil 5-bromo-6-cloronicotinato (0,130 g, 0,519 mmol) en DMF (1,6 ml), se agregaron 3-fluoroazetidina, HCl (0,174 g, 1,56 mmol), y luego, base de Hunig (0,54 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se formó un precipitado marrón oscuro, que se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,135 g, 0,468 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.70 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.46-5.25 (m, 1H), 4.69 (ddd, *J*=11.1, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J*=11.1, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 289.0, 291.0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 523.

El compuesto del título se preparó del Intermediario 523A e Intermediario 519E de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 130 (Etapas B y C): (18,8 mg, 0,031 mmol, 64 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.55-5.28 (m, 1H), 4.57 (br dd, *J*=16.6, 5.3 Hz, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 611.3 (M+H).

INTERMEDIARIOS

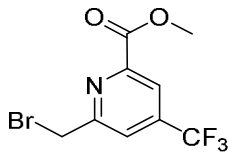
Preparación de intermediario para el Ejemplo 524. *Ter*-butil 2-(5-etil-3-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)acetato



5-etil-1H-pirazol-3-ol (200 mg, 1,784 mmol) se combinó con ter-butil 2-bromoacetato (0,237 ml, 1,605 mmol) y K_2CO_3 (247 mg, 1,784 mmol) en acetona/DMF (8 ml/2 ml, 4:1). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se formaron dos isómeros en la mezcla de reacción. La reacción se concentró, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se

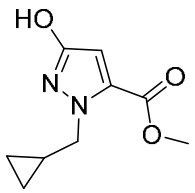
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/Hex) para obtener el compuesto del título como una mezcla, que se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna Axia 5u 30 x 100 (gradiente de 10 min); fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 20-100 % de B durante 10 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (78 mg, 0,345 mmol, 19,33 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5.48 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). MS (ESI) 227.2 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 527. Metil 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)picolinato

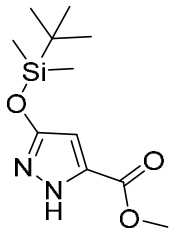


Una mezcla de metil 6-metil-4-(trifluorometil)picolinato (300 mg, 1,369 mmol), NBS (244 mg, 1,369 mmol) y AIBN (22,48 mg, 0,137 mmol) en CCl4 (7 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con CCl4. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (16 mg, 0,054 mmol, 3,92 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 298.0 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 528. Metil 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilato

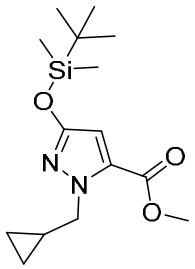


ETAPA A. Intermediario 528A. Preparación de metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato



TBDMS-Cl (986 mg, 6,54 mmol) e imidazol (475 mg, 6,98 mmol) se agregaron a una suspensión agitada de metil 3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato (620 mg, 4,36 mmol) en acetonitrilo (14 ml) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se concentró. El residuo se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-30 % de EtOAc/hexanos) para obtener metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato (980 mg, 3,82 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) 6.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). MS (ESI) 257.1 $(M+H)^+$.

ETAPA B. Intermediario 528B. Preparación de metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato



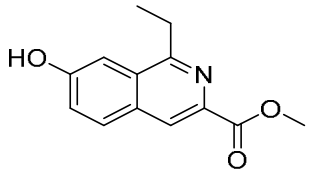
Metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato (200 mg, 0,780 mmol), ciclopropilmetanol (113 mg, 1,560 mmol), Ph_3P (368 mg, 1,404 mmol) y diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (276 µl, 1,404 mmol) se disolvieron en THF

seco (3901 µl) y se calentaron a 100 °C en un vial sellado durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna (24 g, que se eluyó con 0-60 % de EtOAc/hexanos) para obtener metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato (160 mg, 0,515 mmol, 66,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.27 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.26 (s, 6H). MS (ESI) 311.2 $(M+H)^+$.

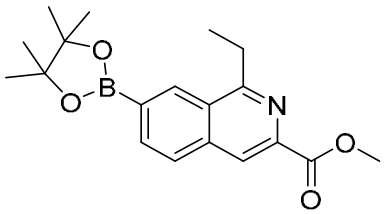
ETAPA C. Intermediario 528. Metil 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilato

A una solución de metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato (160 mg, 0,515 mmol) en THF (2 ml), se agregó TBAF (0,773 ml, 0,773 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (69 mg, 0,352 mmol, 68,2 % de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 11.46 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.53-3.61 (m, 5H), 1.49-1.16 (m, 1H), 0.78-0.23 (m, 4H). MS (ESI) 197.1 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 529. Metil 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato



ETAPA A. Intermediario 529A. Preparación de metil 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato



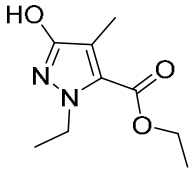
Una mezcla de metil 7-cloro-1-etilisoquinolin-3-carboxilato (160 mg, 0,641 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (212 mg, 0,833 mmol) y acetato de potasio (189 mg, 1,922 mmol) en dioxano (3,2 ml) se roció con nitrógeno mientras se agitaba durante 2 min. Luego se agregó $PdCl_2$(dppf) (94 mg, 0,128 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener metil 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato (219 mg, 0,645 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite. MS (ESI) 342.2 $(M+H)^+$.

ETAPA B. Intermediario 529. Preparación de metil 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato

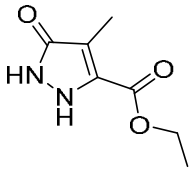
Se agregó NaOH (1,290 ml, 1,290 mmol), y luego, H_2O_2 (0,198 ml, 1,934 mmol), a una solución a 0 °C de metil 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato (219 mg, 0,645 mmol) en THF (3 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C y, después de 5 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con Na_2SO_3 acuoso y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-60 % de EtOAc/hexanos) para obtener metil 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato (72 mg, 0,311 mmol, 48,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.66-7.40 (m, 2H), 4.00 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 1.28 (br s, 3H).

MS (ESI) 232.1(M+H)$^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 530. Etil 1-etil-3-hidroxi-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato



ETAPA A. Intermediario 530A. Preparación de etil 4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-carboxilato

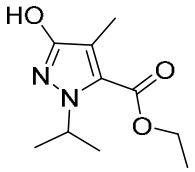


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos en *Organic Letters*, 16(23), 6120-6123; 2014 .

ETAPA B. Intermediario 530B. Preparación de etil 1-etil-3-hidroxi-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato

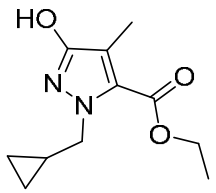
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 528, a partir del Intermediario 530A y etanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11.00 (s, 1H), 4.40-4.00 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 1.64-0.90 (m, 6H). MS (ESI) 199.1(M+H)$^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 531. Etil 3-hidroxi-1-isopropil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato



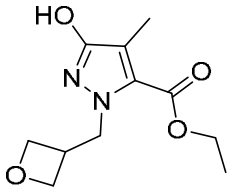
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 528, a partir del Intermediario 530A e isopropanol. ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.88 (br s, 1H), 5.28-5.10 (m, 1H), 4.27 (q, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.45-1.1 (m, 9H). MS (ESI) 213.1(M+H)$^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 532. Etil 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato



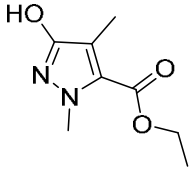
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 528, a partir del Intermediario 530A y ciclopropilmetanol. ^{1}H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ = 11.44 (brs, 1H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.23 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.45-0.36 (m, 2H). MS (ESI) 225.0 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 533. Etil 3-hidroxi-4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato



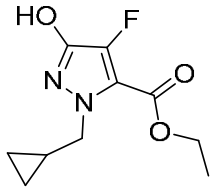
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para la síntesis del Intermediario 528, a partir del Intermediario 530A y oxetan-3-ilmetanol. ^{1}H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 11.2 (br s, 1H), 4.74 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.55 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.46 (td, *J*=6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 241.1 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 534. Etil 3-hidroxi-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos para la síntesis del Intermediario 528, a partir del Intermediario 530A y metanol. ^{1}H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 11.3 (br s, 1H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 185.1 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 535. Etil 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilato

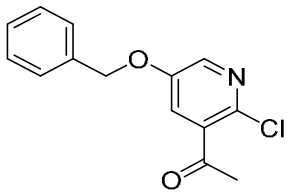


Una solución de etil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato (Intermediario 528B) (200 mg, 0,616 mmol) y Selectfluor (262 mg, 0,740 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 90 °C en un vial sellado durante 30 min. Después de enfriar, la solución se mezcló con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró mediante evaporación al vacío. La purificación cromatográfica en gel de sílice (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (71 mg, 0,311 mmol, 50,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. . ^{1}H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.50 (br s, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.27 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H). MS (ESI) 229.1 $(M+H)^+$.

Preparación de intermediario para el Ejemplo 536. Metil 3-(1,1-difluoroetil)-5-hidroxipicolinato

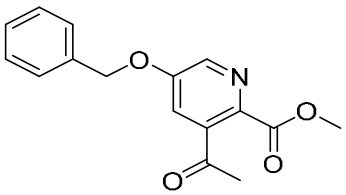


ETAPA A. Intermediario 536A. Preparación de 1-(5-(benciloxi)-2-cloropiridin-3-il) etan-1-ona



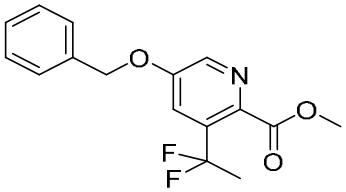
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 20(2), 679-683; 2010 .

ETAPA B. Intermediario 536B. Preparación de metil 3-acetil-5-(benciloxi)picolinato



A una solución de 1-(5-(benciloxi)-2-cloropiridin-3-il)etan-1-ona (261 mg, 0,997 mmol) en MeOH (12 ml), se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (73,0 mg, 0,100 mmol), y luego, Et_3N (0,278 ml, 1,995 mmol). La reacción se calentó en una atmósfera de monóxido de carbono (40-50 psi) a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/Hex) para obtener metil 3-acetil-5-(benciloxi)picolinato (131 mg, 0,459 mmol, 46,0 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.53-8.40 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) 286.1(M+H)$^+$.

ETAPA C. Intermediario 536C. Preparación de metil 5-(benciloxi)-3-(1,1-difluoroetil) picolinato



Una mezcla de metil 3-acetil-5-(benciloxi)picolinato (56 mg, 0,196 mmol) y 50 % de Deoxofluor en tolueno (1 ml, 2,71 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con 0-60 % de EtOAc/Hex) para obtener metil 5-(benciloxi)-3-(1,1- difluoroetil)picolinato (42 mg, 0,137 mmol, 69,6 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) 308.1(M+H)$^+$.

ETAPA D. Intermediario 536.

A una solución agitada de metil 5-(benciloxi)-3-(1,1-difluoroetil)picolinato (37

mg, 0,120 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó 10 % de Pd-C (30 mg, 0,028 mmol), y luego, 2 gotas de ácido acético. La reacción se colocó bajo el globo de H_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (21 mg, 0,097 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.30 (br s, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.09 (t, *J*=18.4 Hz, 3H); MS (ESI) 218.0 $(M+H)^+$.

Preparación de Intermediarios para los Ejemplos 539 y 541. Etil 1-ciclopropil-5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato y etil 1-ciclopropil-3-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilato



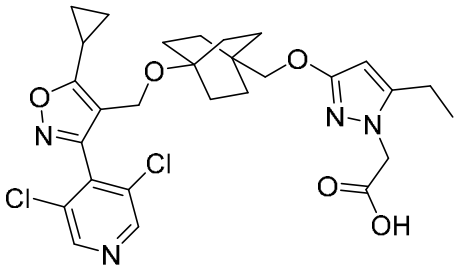
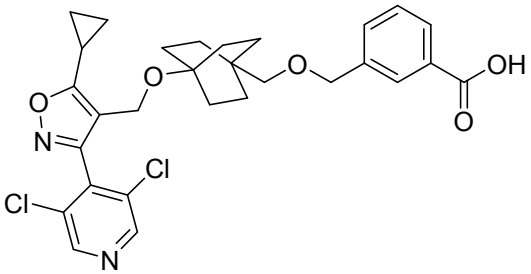
A una suspensión de ciclopropilhidrazina diclorhidrato (0,515 g, 3,55 mmol) en THF (3,55 ml), se agregó Et_3N (1,089 ml, 7,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, se agregó dietil but-2-indioato (0,570 ml, 3,55 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las sales se filtraron, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener etil 1-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato (Intermediario 539) (150 mg, 0,765 mmol, 21,53 % de rendimiento) y etil 1-ciclopropil-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato (Intermediario 541) (85 mg, 0,433 mmol, 12,20 % de rendimiento).

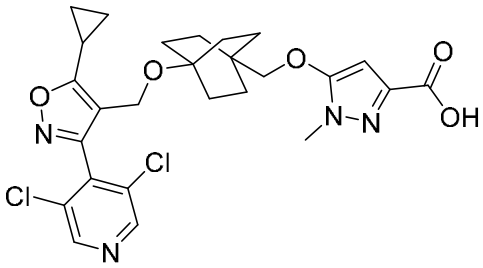
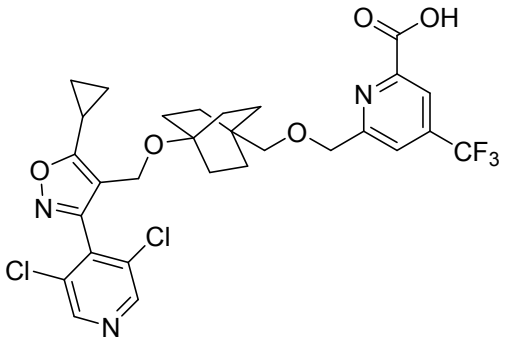
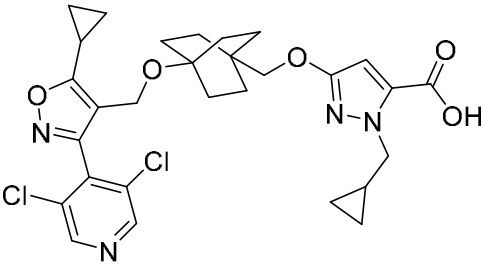
Intermediario 539: ^{1}H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 11.01 (s, 1H),), 6.16 (s, 1H), 4.35 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.13-0.97 (m, 4H). MS (ESI) 197.0 $(M+H)^+$.

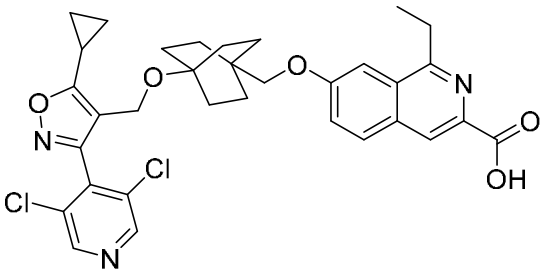
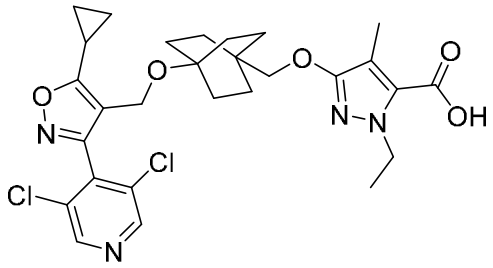
Intermediario 541: ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 11.44 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.03-0.85 (m, 4H). MS (ESI) 197.0 $(M+H)^+$.

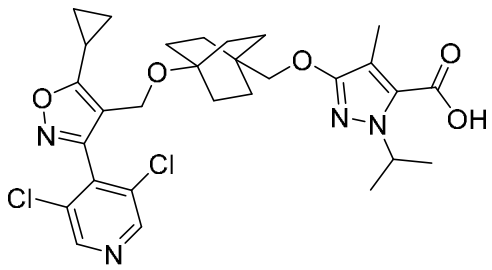
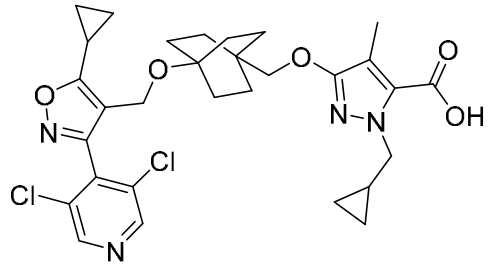
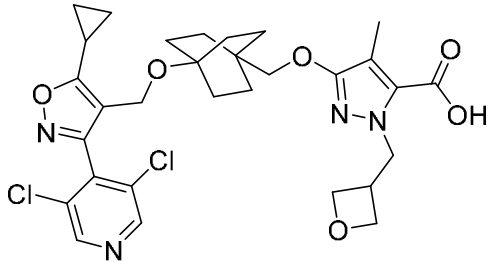
Los siguientes ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando los materiales de inicio, los reactivos y las condiciones adecuados.

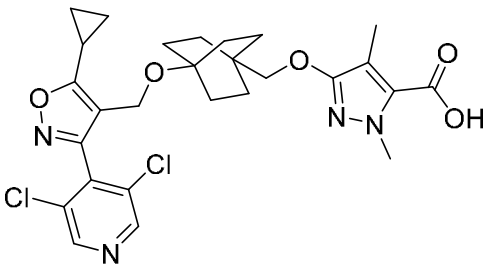
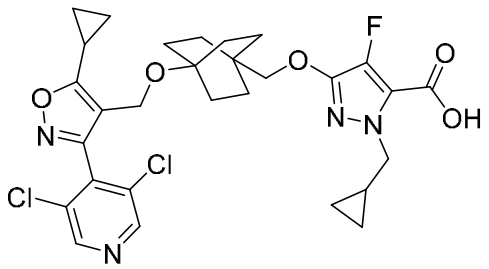
Tabla 9

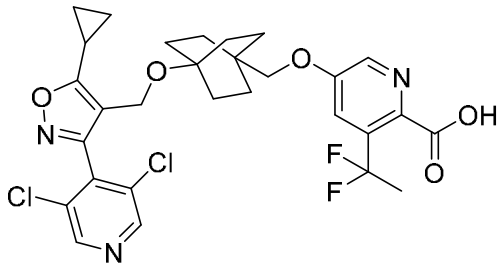
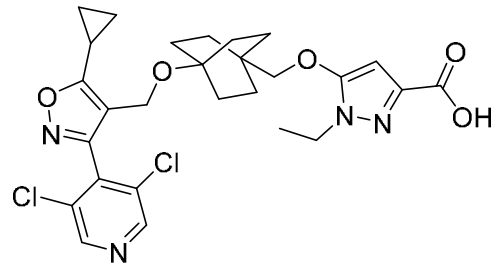
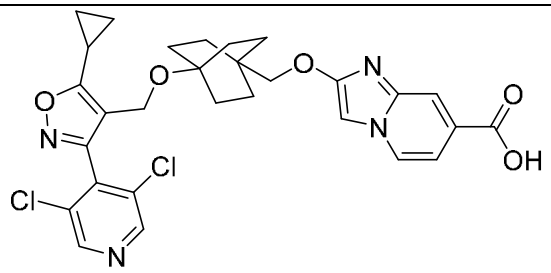
Ej. N.°	Estructura	^{1}H RMN, FXR EC_{50} y MS (ESI)	Método
524	 Ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il)acético	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (brs, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (q, J=6.7 Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.42 (brs, 6H),1.28 (brs, 6H), 1.19-1.09 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 2H).FXR EC_{50} (nM) = 1497. MS (ESI) 575 (M+H).	Ej. 276
525	 Ácido 3-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) metil)benzoico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.73 (s, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 167. MS (ESI) 557 (M+H).	Ej. 104

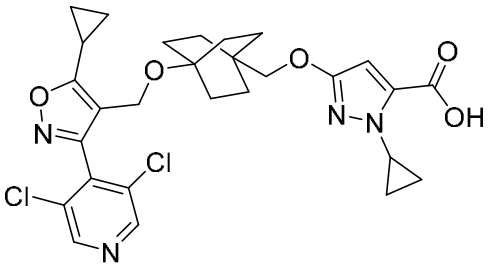
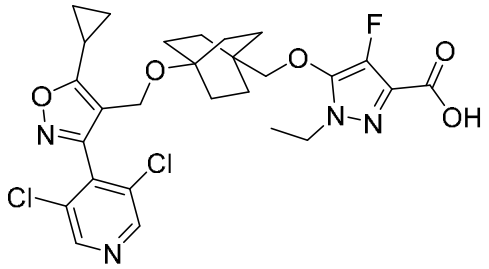
526	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.72(s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 296. MS (ESI) 547 (M+H).	Ej. 276
527	 Ácido 6-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)metil)-4-(trifluorometil)picolínico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.82 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 86. MS (ESI) 626 (M+H).	Ej. 104
528	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H),	Ej. 276

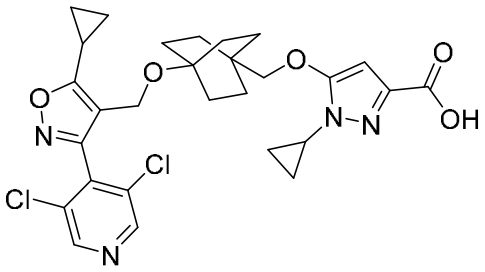
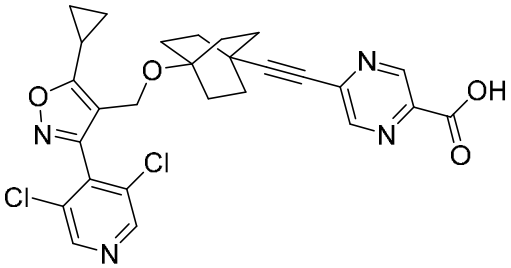
	biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico	1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 587 (M+H).	
529	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etilisoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83(s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.45-1.27 (m,9H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 9,0. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 276
530	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 2H), 4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 219. MS (ESI) 575 (M+H).	Ej. 276

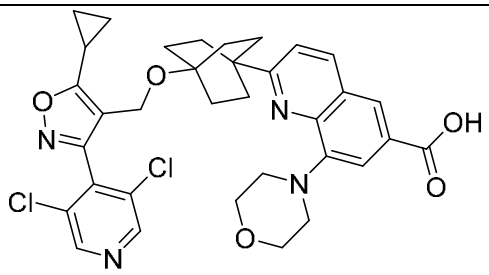
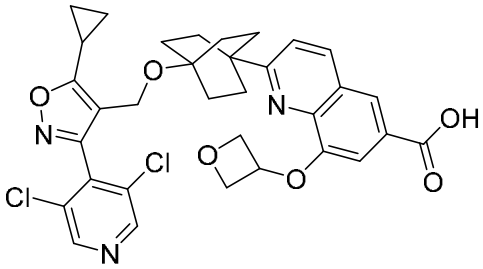
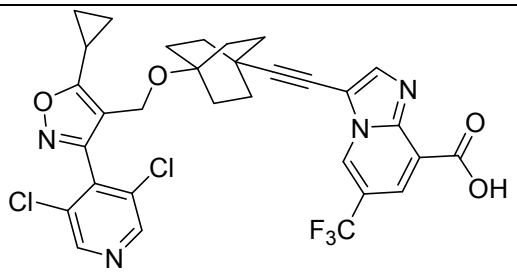
531	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (s, 2H), 5.51-5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 138. MS (ESI) 589 (M+H).	Ej. 276
532	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30(m, 6H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 148. MS (ESI) 601 (M+H).	Ej. 276
533		^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (s, 2H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-	Ej. 276

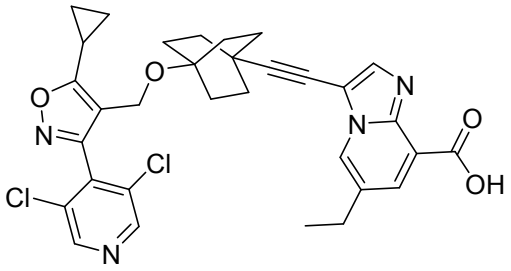
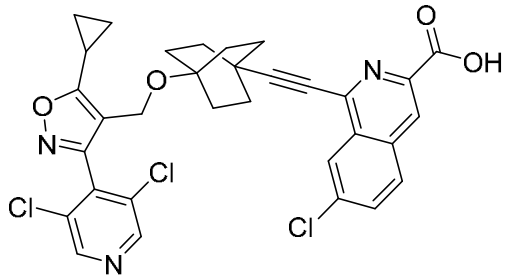
	Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico	3.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1911. MS (ESI) 617 (M+H).	
534	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 248. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
535	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 50. MS	Ej. 276

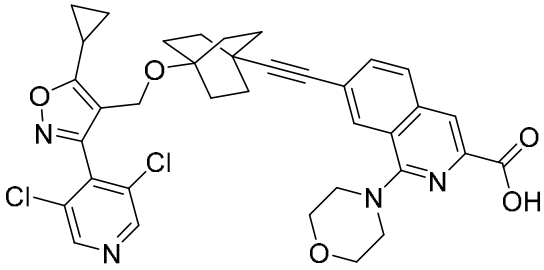
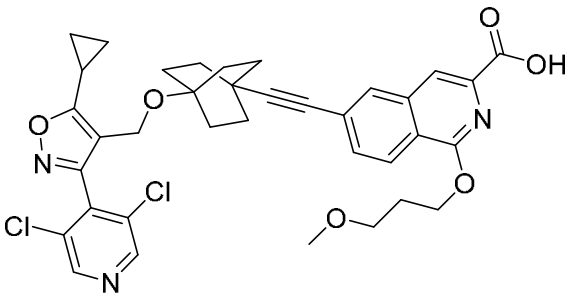
		(ESI) 605 (M+H).	
536	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(1,1-difluoroetil)picolínico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.04 (br t, J=19.0 Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 55. MS (ESI) 608 (M+H).	Ej. 276
537	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
538		^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d,	Ej. 276

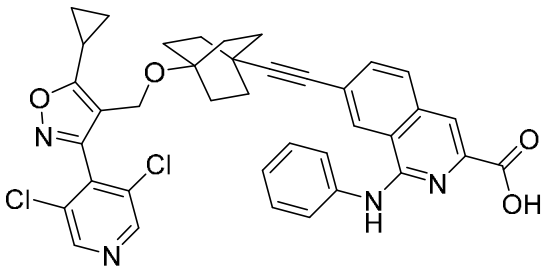
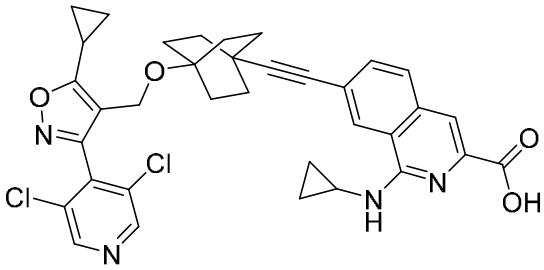
	Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	J=6.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 90. MS (ESI) 583 (M+H).	
539	 Ácido 1-ciclopropil-3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 25. MS (ESI) 573 (M+H).	Ej. 276
540	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50}	Ej. 276

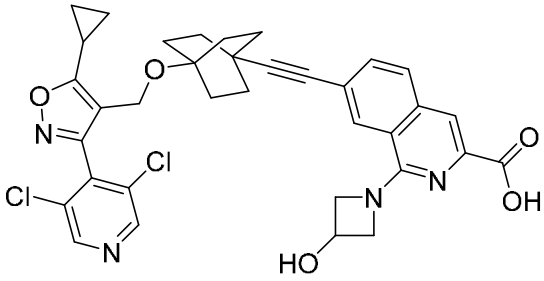
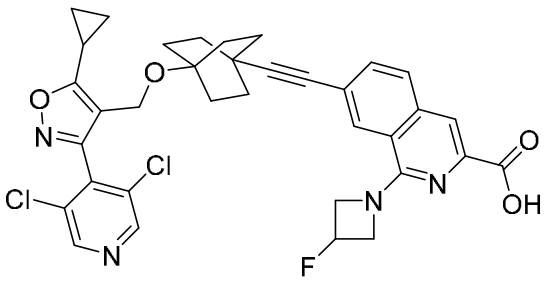
		(nM) = 345. MS (ESI) 579 (M+H).	
541	 Ácido 1-ciclopropil-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico	^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 59. MS (ESI) 573 (M+H).	Ej. 276
542	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2] octan-1-il)etinil)pirazin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4880. MS (ESI) 539.1 (M+H).	Ej. 130
543		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.46	Ej. 410

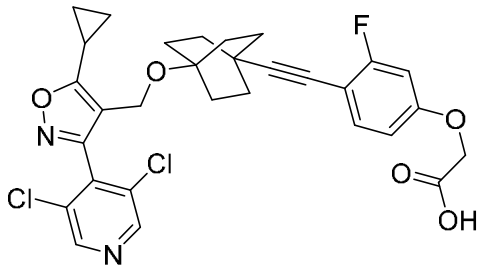
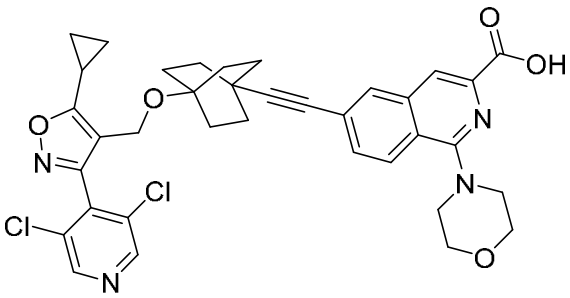
	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-6-carboxílico	(s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 469. MS (ESI) 649.3 (M+H).	
544	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (quin, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 118. MS (ESI) 636.3 (M+H).	Ej. 391
545		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.67 (m, 3H), 7.99 (br d, *J*=19.7 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.20 (m,	Ej. 130

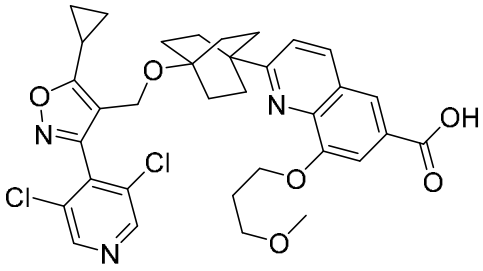
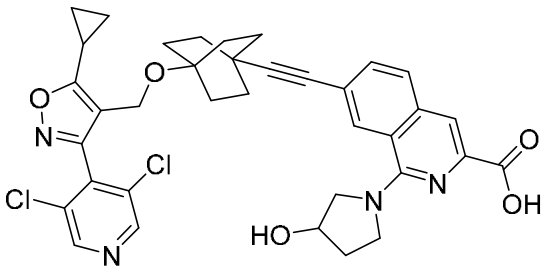
	Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	1H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5. MS (ESI) 645.3 (M+H)	
546	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (br d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.90 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.23 (br t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Ej. 520
547	 Ácido 7-cloro-1-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil) isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 251.	Ej. 130

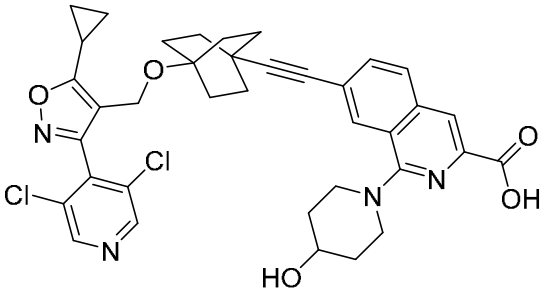
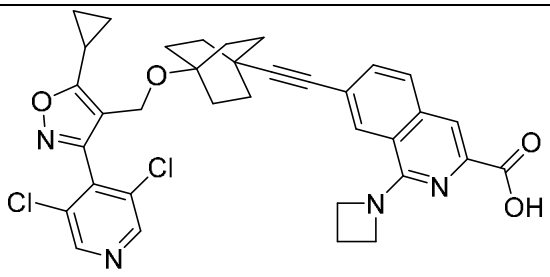
		MS (ESI) 622.4 (M+H).	
548	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Ej. 519
549	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.57 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07 (quin, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.15 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 126.	Ej. 519

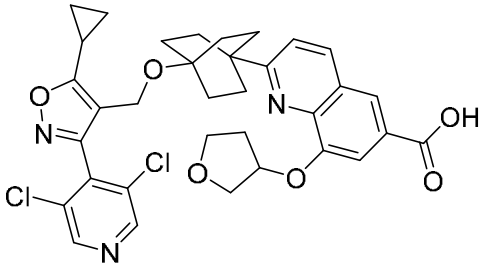
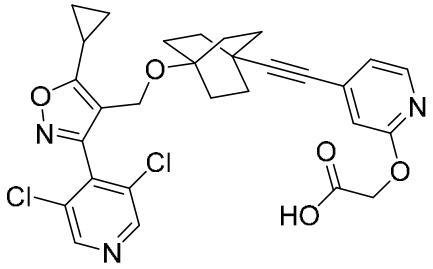
		MS (ESI) 676.3 (M+H).	
550	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(fenilamino)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 186.	Ej. 519
551	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(ciclopropilamino)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.83 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H), 0.77 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 0.61 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 519

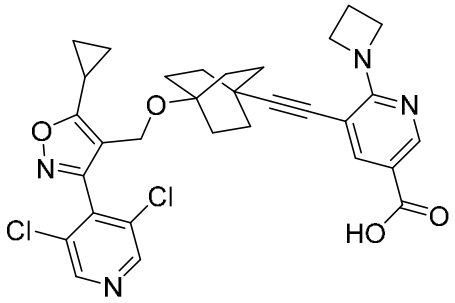
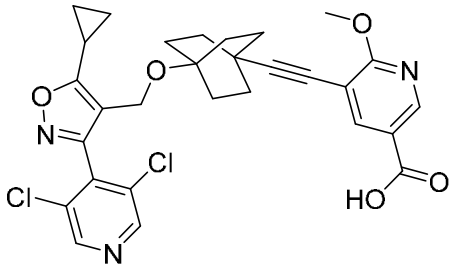
		406. MS (ESI) 643.1 (M+H).	
552	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.88 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 659.3 (M+H).	Ej. 519
553	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.91 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.57 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.65-5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, *J*=17.6 Hz, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H),	Ej. 519

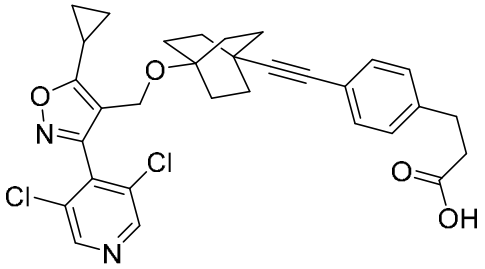
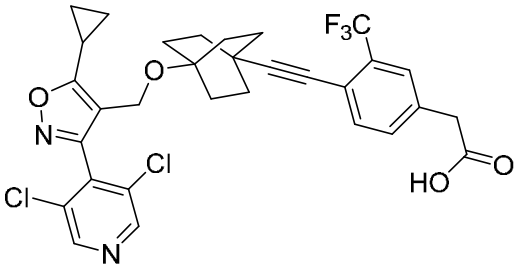
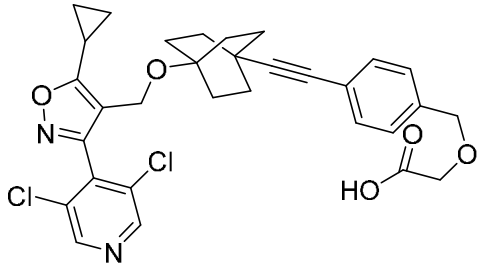
		1.07 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 12. MS (ESI) 660.9 (M+H).	
554	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-3-fluorofenoxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.22 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.71 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 6.63 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3164. MS (ESI) 585.3 (M+H).	Ej. 130
555	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.54 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (br d, *J*=4.0 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 87.	Ej. 519

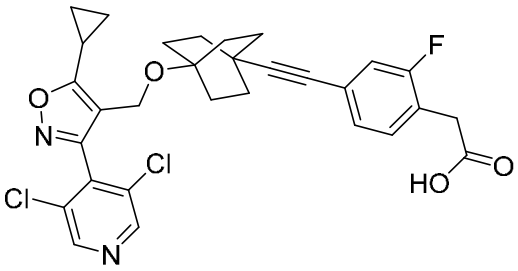
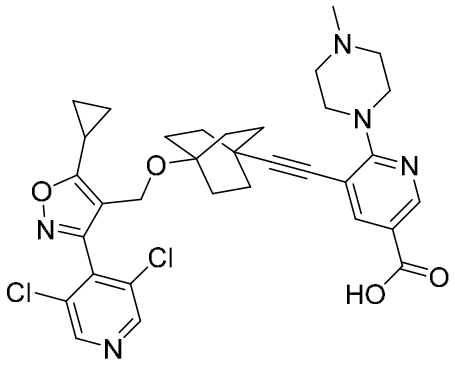
		MS (ESI) 673.0 (M+H).	
556	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(3-metoxipropoxi)quinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.62 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.08 (quin, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 652.1 (M+H).	Ej. 391
557	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 6H),	Ej. 519

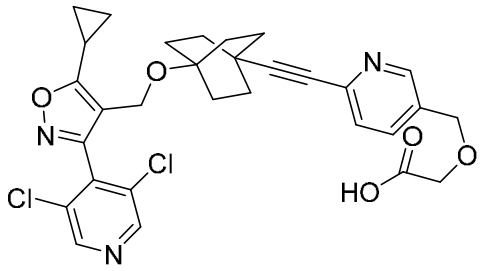
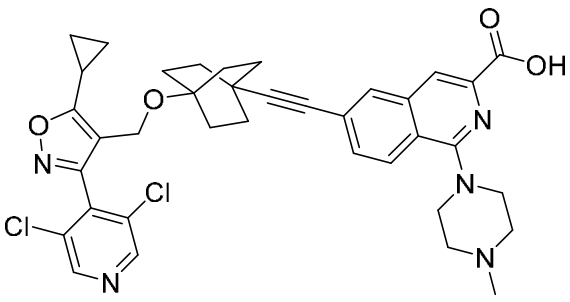
		1.49-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 188. MS (ESI) 673.2 (M+H).	
558	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.06 (br t, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 687.3 (M+H).	Ej. 519
559	 Ácido 1-(azetidin-1-il)-7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.89-1.74	Ej. 519

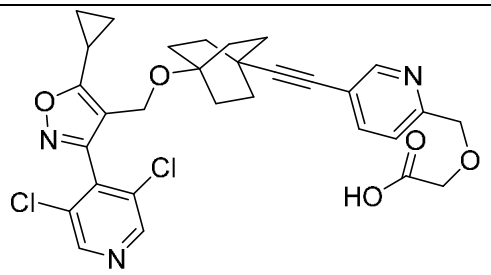
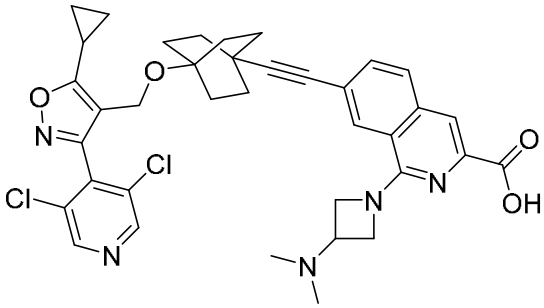
	metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)isoquinolin-3-carboxílico	(m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 643.3 (M+H).	
560	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinolin-6-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 8.15 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (td, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 286. MS (ESI) 650.1 (M+H).	Ej. 391
561	 Ácido 2-((4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.03 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.27	Ej. 130

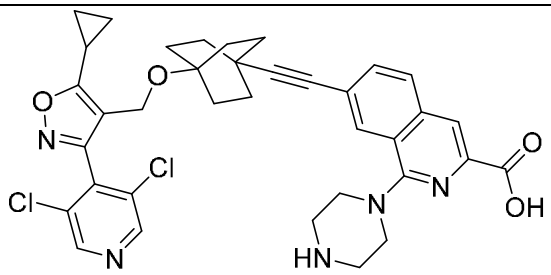
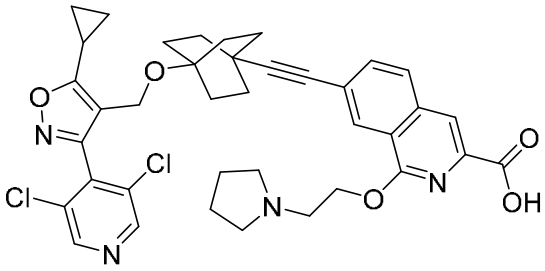
	biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)piridin-2-il)oxi)acético	(br dd, *J*=7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 779. MS (ESI) 568.2 (M+H).	
562	 Ácido 6-(azetidin-1-il)-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.25 (br t, *J*=7.4 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 21. MS (ESI) 593.4 (M+H).	Ej. 130
563	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-metoxinicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16.	Ej. 130

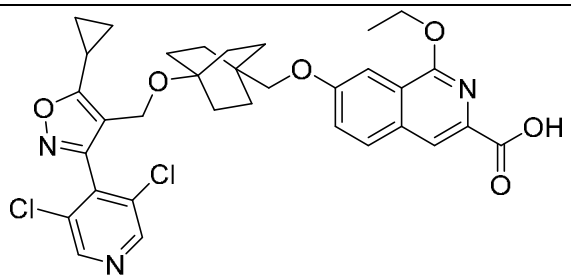
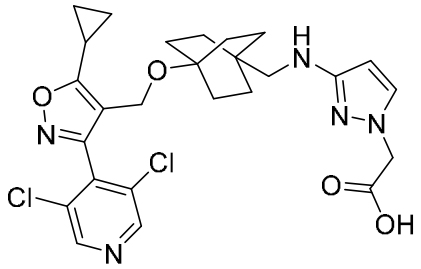
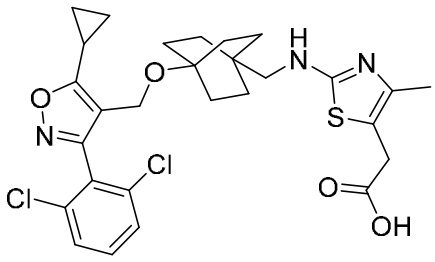
		MS (ESI) 568.2 (M+H).	
564	 Ácido 3-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)fenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 175.	Ej. 130
565	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-3-(trifluorometil)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 115. MS (ESI) 619.3 (M+H).	Ej. 130
566	 Ácido 2-((4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.27 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.70 (m,	Ej. 130

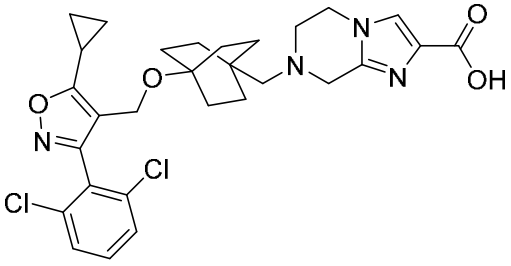
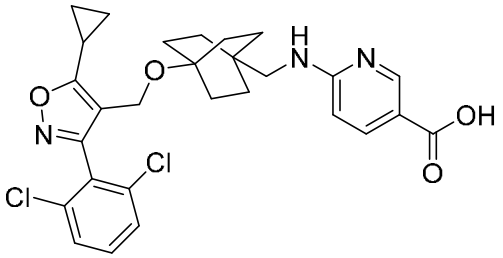
	dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)bencil)oxi)acético	6H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 194. MS (ESI) 581 (M+H).	
567	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-2-fluorofenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.19 (br t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.00 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.75 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 121. MS (ESI) 569.2 (M+H).	Ej. 130
568	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 523

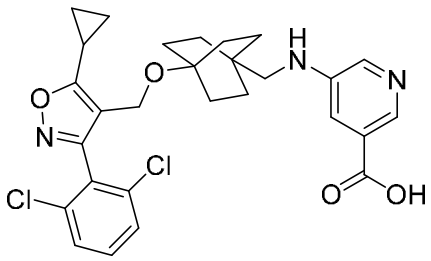
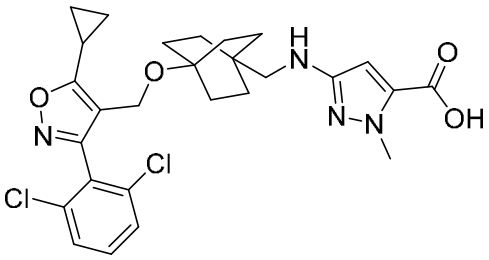
		524. MS (ESI) 636.1 (M+H).	
569	 Ácido 2-((6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)piridin-3-il)metoxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.70 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1365. MS (ESI) 582.1 (M+H).	Ej. 130
570	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 201. MS (ESI) 686.1 (M+H).	Ej. 519
571		^{1}H RMN (500 MHz,	Ej. 130

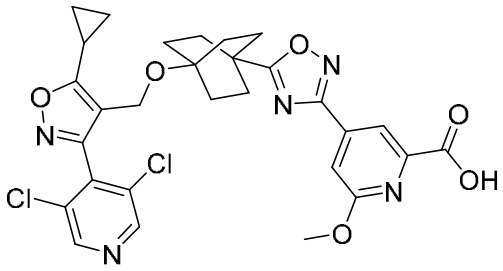
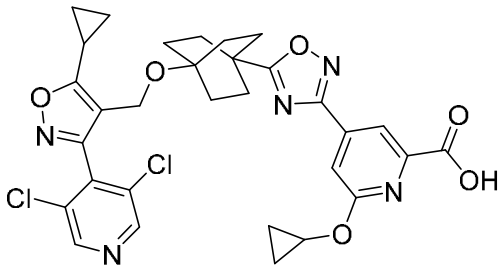
	 Ácido 2-((5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) etinil)piridin-2-il)metoxi)acético	DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 272. MS (ESI) 582.2 (M+H).	
572	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (br s, 6H), 2.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 61. MS (ESI) 686.2 (M+H).	Ej. 519
573		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s,	Ej. 519

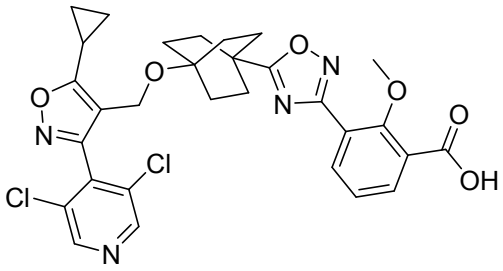
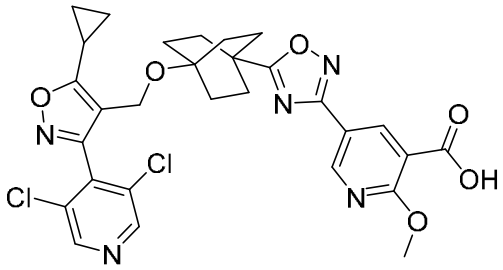
	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(piperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.34 (m, 8H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1627. MS (ESI) 672.2 (M+H).	
574	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.64 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1373. MS (ESI) 701.5 (M+H).	Ej. 521
575		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52-	Ej. 357

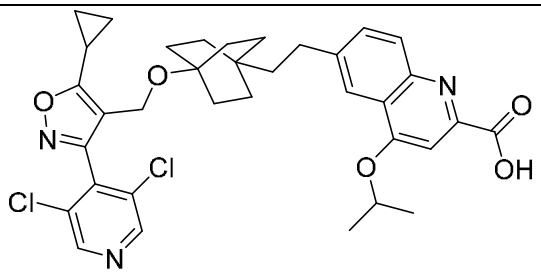
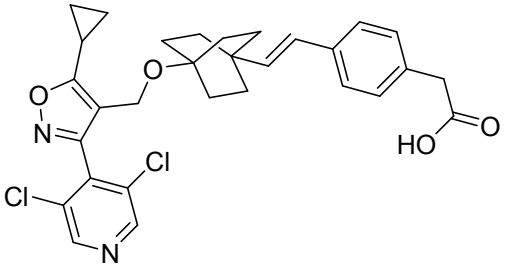
	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico	7.35 (m, 2H), 4.59 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 638.1 (M+H).	
576	 Ácido 2-(3-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-1H-pirazol-1-il)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.38 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.30 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2737. MS (ESI) 545.4 (M+H).	Ej. 362
577	 Ácido 2-(2-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.46-1.34 (m,	Ej. 362

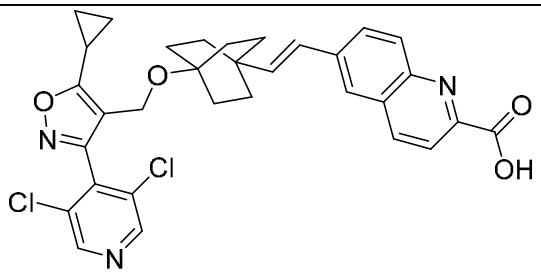
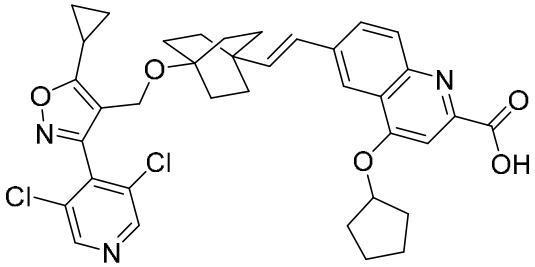
	diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-4-metiltiazol-5-il)acético	6H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 860. MS (ESI) 576.4 (M+H).	
578	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 4H), 2.80 (br s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 903. MS (ESI) 571.4 (M+H).	Ej. 362
579	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, *J*=7.6 Hz,	Ej. 362

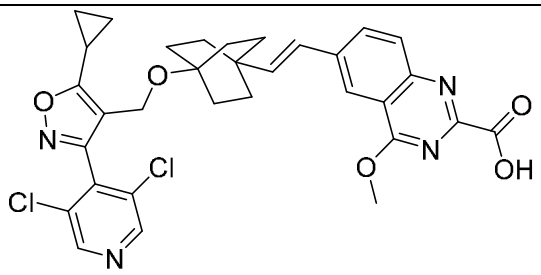
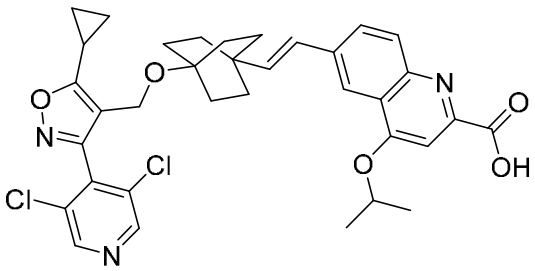
		6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 70. MS (ESI) 542.1 (M+H).	
580	 Ácido 5-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino) nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 543. MS (ESI) 542.3 (M+H).	Ej. 362
581	 Ácido 3-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metil)amino)-1-metil-1H-pirazol -5-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR	Ej. 362

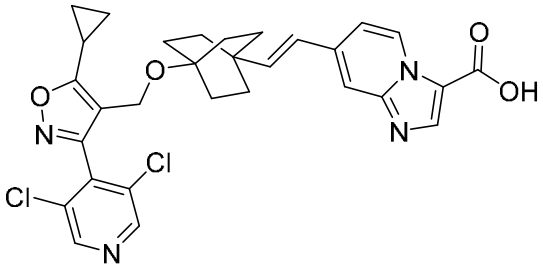
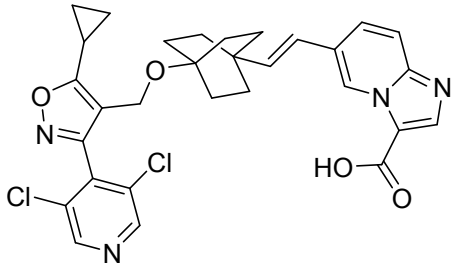
		EC_{50} (nM) = 265. MS (ESI) 545.3 (M+H).	
582	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.74 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2024. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 258
583	 Ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.81 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H),	Ej. 258

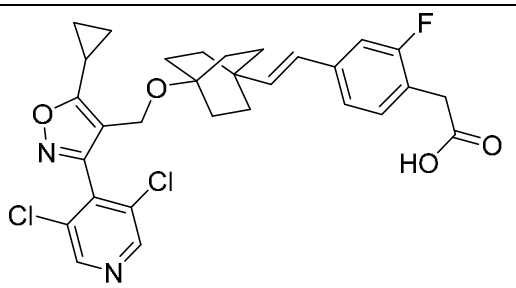
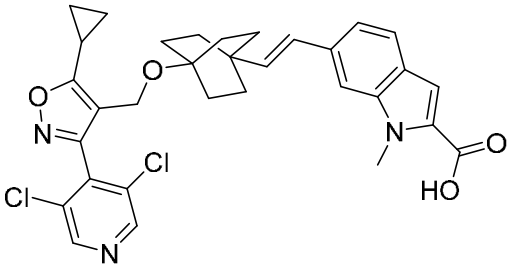
		0.72 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 955. MS (ESI) 637 (M+H).	
584	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.53 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 296. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 69
585	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxinicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.75 (m, 3H), 8.44 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 114. MS (ESI) 612 (M+H)	Ej. 253
586		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97-8.53 (m, 2H), 8.07 (d, *J*=8.5	Ej. 430

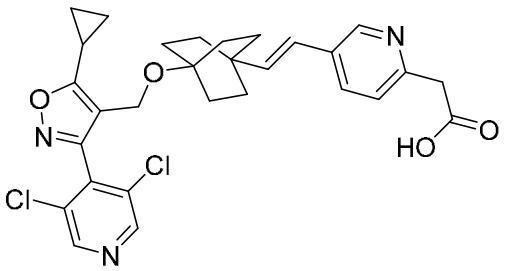
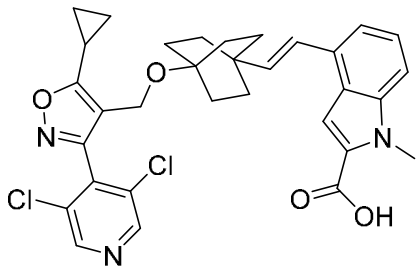
	 Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 12H), 1.37-1.24 (m, 8H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 650 (M+H)	
587	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 516
588		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-8.70	Ej. 516

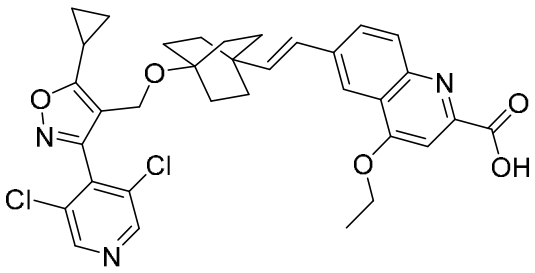
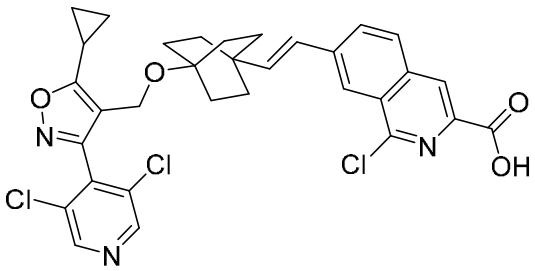
	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) quinolin-2-carboxílico	(m, 2H), 8.50-8.33 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.84 (m, 2H), 6.56-6.27 (m, 2H), 4.34-4.11 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 88. MS (ESI) 590 (M+H).	
589	 Ácido (E)-4-(ciclopentiloxi)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)quinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 8.17-7.84 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 674 (M+H).	Ej. 516
590		^{1}H RMN (500 MHz,	Ej. 516

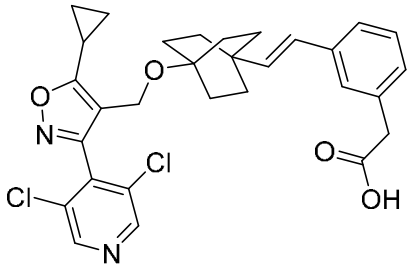
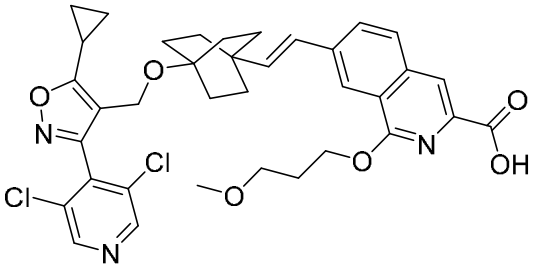
	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-metoxiquinazolin-2-carboxílico	DMSO-d_6) δ 9.03-8.69 (m, 2H), 8.09-7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 944. MS (ESI) 621 (M+H).	
591	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85-8.81 (m, 2H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.44 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC50 (nM) = 16. MS (ESI) 648 (M+H).	Ej. 516

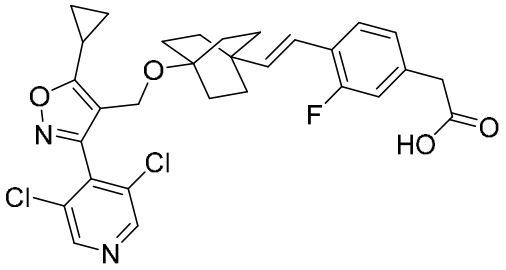
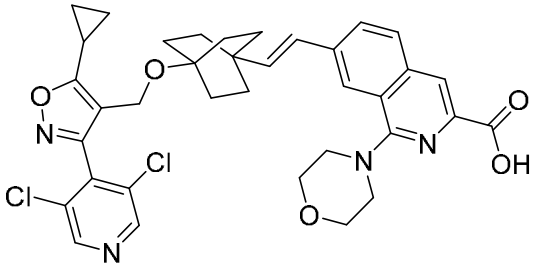
592	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32 (br t, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 194. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 516
593	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.07 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 6.33 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1129. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 516
594		^{1}H RMN (500 MHz,	Ej. 516

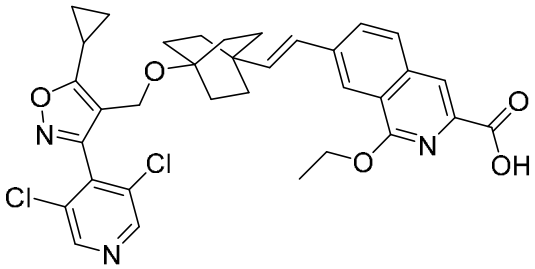
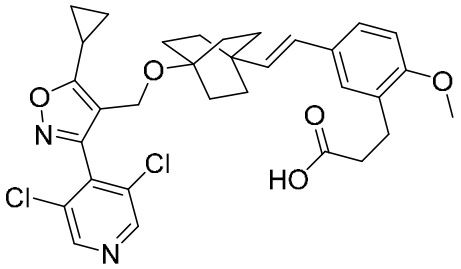
	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)acético	DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 153. MS (ESI) 571 (M+H).	
595	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.32 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 49. MS (ESI) 592 (M+H).	Ej. 516

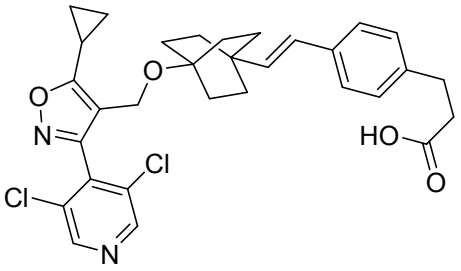
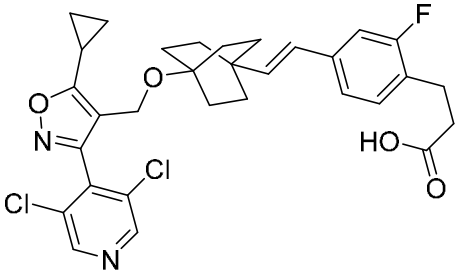
596	 Ácido (E)-2-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il) acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85-8.78 (m, 2H), 8.43-8.12 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 4.36-4.05 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.56 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1350. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 516
597	 Ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.35 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.51 (br d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.24 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 208.	Ej. 516

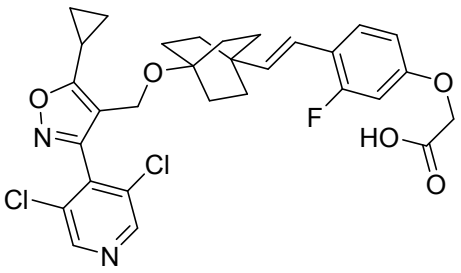
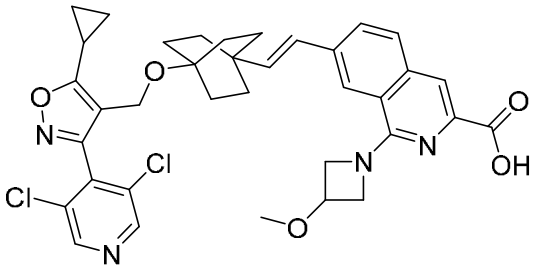
		MS (ESI) 592 (M+H).	
598	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.15-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.50 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 634 (M+H).	Ej. 516
599	 Ácido (E)-1-cloro-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.53 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 15. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 516

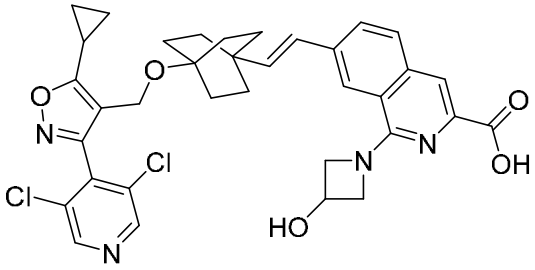
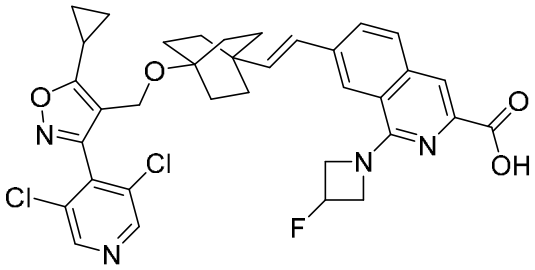
600	 Ácido (E)-2-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2038. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 516
601	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi) biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 6.45 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 678 (M+H).	Ej. 518

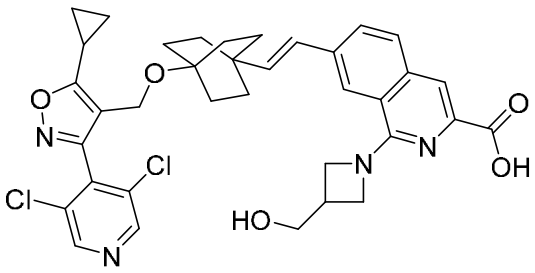
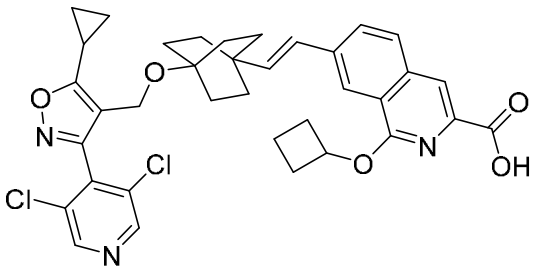
602	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.13-6.87 (m, 2H), 6.36-5.95 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 81. MS (ESI) 571 (M+H).	Ej. 516
603	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 6.51 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 675 (M+H).	Ej. 516

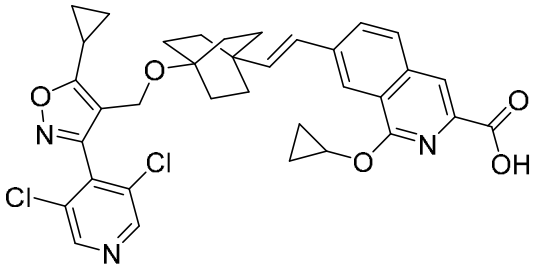
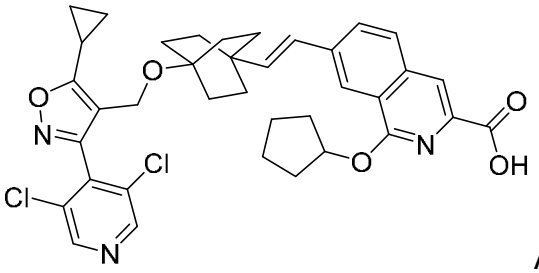
604	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 6.41 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 44,1. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Ej. 518
605	 Ácido (E)-3-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-metoxifenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.65 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.85 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0	Ej. 516

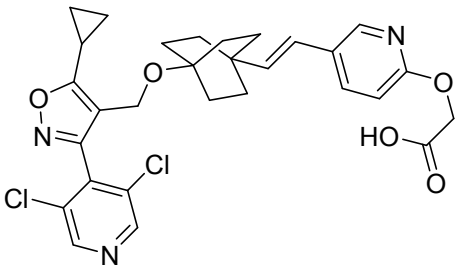
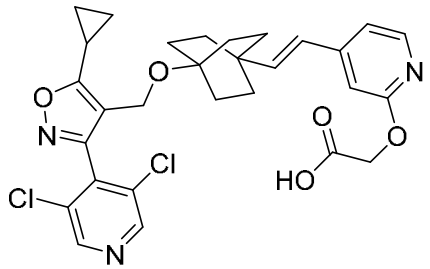
		Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 432. MS (ESI) 597 (M+H).	
606	 Ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)fenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 7.32-6.83 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.78 (br t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 516
607	 Ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) =	Ej. 516

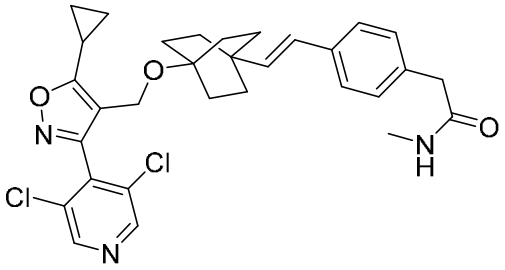
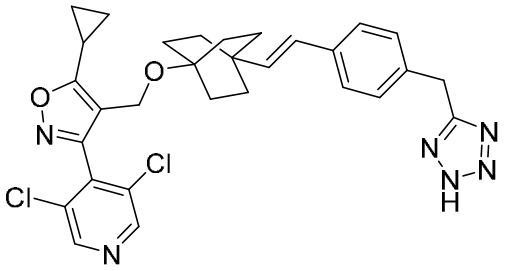
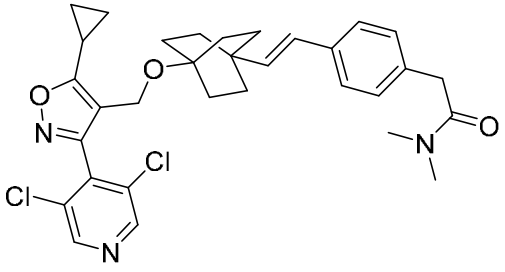
		269. MS (ESI) 585 (M+H).	
608	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenoxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.36 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.71-6.57 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1033. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 516
609	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.97-7.68 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS	Ej. 516

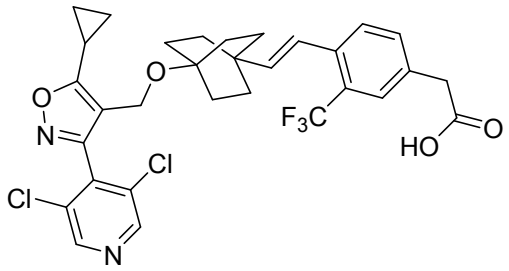
		(ESI) 675 (M+H).	
610	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96-7.65 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.2, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 77. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 516
611	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.01-7.66 (m, 4H), 6.49 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 663	Ej. 516

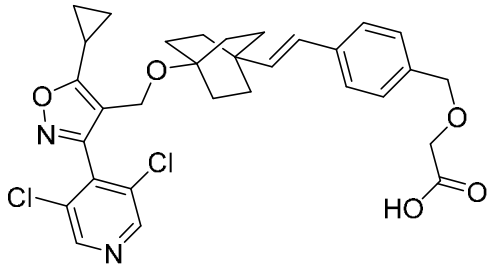
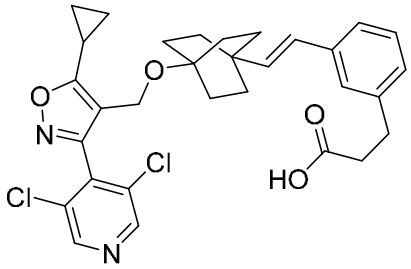
		(M+H).	
612	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.88-7.63 (m, 4H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (dd, *J*=8.5, 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H). FXR EC$_{50}$ (nM) = 108. MS (ESI) 675 (M+H).	Ej. 516
613	 Ácido (E)-1-ciclobutoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.84 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 (br s, 3H), 6.49-6.23 (m, 2H), 5.57-5.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.63 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H).	Ej. 518

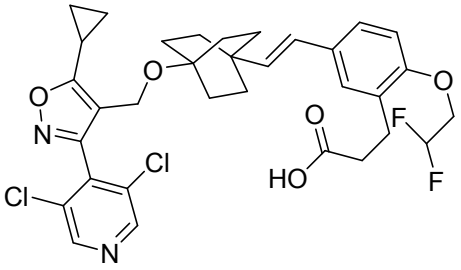
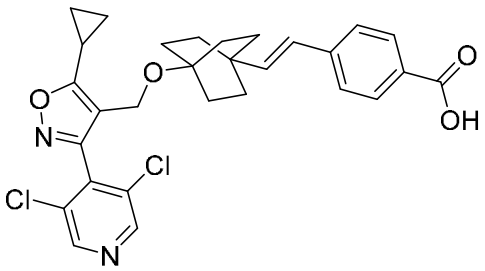
		FXR EC_{50} (nM) = 298. MS (ESI) 660 (M+H).	
614	 Ácido (E)-1-ciclopropoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 6.54-6.29 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H), 0.83 (br s, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 51. MS (ESI) 646 (M+H).	Ej. 518
615	 Ácido (E)-1-(ciclopentiloxi)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.56 (m, 2H), 8.04-7.78 (m, 4H), 6.57-6.24 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.32 (br t, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.05 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 674	Ej. 518

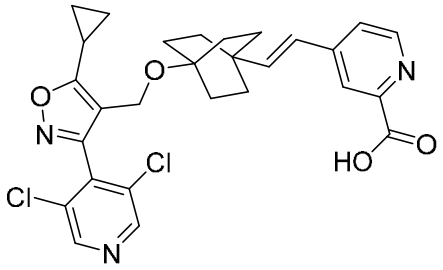
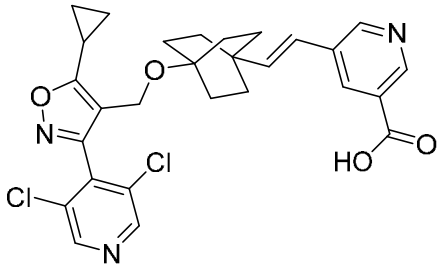
		(M+H).	
616	 Ácido (E)-2-((5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)piridin-2-il)oxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.24-5.92 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3037. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 516
617	 Ácido (E)-2-((4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)piridin-2-il)oxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.62 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1465. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 516

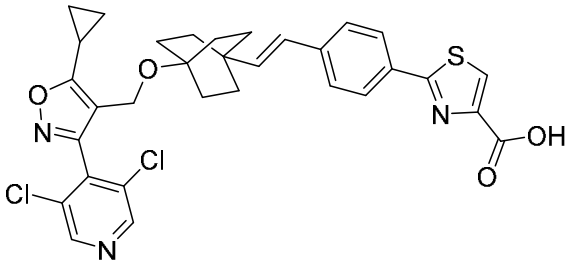
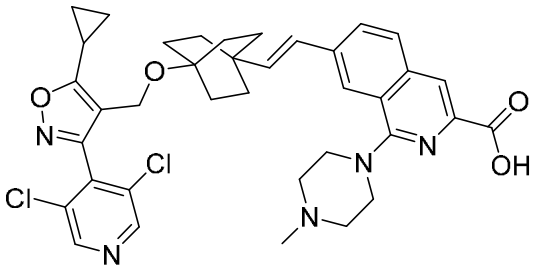
618	 (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)fenil)-N-metilacetamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 4H), 6.31-5.73 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.57 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 393. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 516
619	 (E)-4-(((4-(4-((2H-tetrazol-5-il) metil)estiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il) oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.52-7.11 (m, 4H), 6.26-5.84 (m, 2H), 4.22 (br d, *J*=9.2 Hz, 4H), 2.30 (br t, *J*=4.9 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 213. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 516
620		^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.14 (d,	Ej. 516

	(E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) fenil)-N,N-dimetilacetamida	*J*=16.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 382. MS (ESI) 580 (M+H).	
621	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-(trifluorometil)fenil)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 43. MS (ESI) 621 (M+H).	Ej. 516

622	 Ácido (E)-2-((4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)bencil)oxi)acético	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.31 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.17 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 6.13 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.29 (br dd, *J*=8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 176. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 516
623	 Ácido (E)-3-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)fenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.03 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.13 (br d, *J*=3.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 7H), 1.43-1.30 (m, 7H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 843. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 516

624	 Ácido (E)-3-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)propanoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.89 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.51-6.23 (m, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.39-4.04 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 438. MS (ESI) 647 (M+H).	Ej. 516
625	 Ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)benzoico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.84 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.45 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.59-5.74 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H) . FXR EC_{50} (nM) = 350. MS (ESI) 539 (M+H).	Ej. 516

626	 Ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)picolínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) . FXR EC_{50} (nM) = 879. MS (ESI) 540 (M+H).	Ej. 516
627	 Ácido (E)-5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il) vinil)nicotínico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-8.66 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 6.41 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.58 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) . FXR EC_{50} (nM) = 1153. MS (ESI) 540 (M+H).	Ej. 516

628	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil) fenil)tiazol-4-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.46-6.15 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 72. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 516
629	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il) metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.52 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.61 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM)	Ej. 516

		= 35. Ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cypa7a1* = -97 %, *Ffg15* = +7,1x. MS (ESI) 688 (M+H).	

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los compuestos ejemplificados de la presente invención se evaluaron en el ensayo indicador de Gal4-luciferasa/FXR humano transitorio, y los resultados del ensayo se describieron en la sección Ejemplos anteriormente en la presente

Se usó un sistema de indicadores del constructo de fusión Gal4-hFXR como el ensayo primario para caracterizar la actividad de compuestos. Un constructo que incluía 5 copias del elemento de respuesta del promotor de Gal4 corriente arriba de un cADN indicador de luciferasa de luciérnaga se expresó de manera estable en células HEK293. Esta línea de células indicadoras se mantuvo en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco) enriquecido con solución al 1 % de penicilina-estreptomicina (P/S), 500 μg/ml de zeocina y 10 % de suero bovino fetal tratado con carbón/dextrano (cs-FBS) a 37 °C en una atmósfera humidificada de 5 % de CO_2. Se construyó otro plásmido en donde el promotor de citomegalovirus humano en el vector pcADN3.1 dirige la expresión del cADN que codifica una proteína de fusión compuesta por el dominio de fijación de ADN del factor de transcripción de Gal4 fusionado al dominio de fijación al ligando de FXR humano.

El día previo a la transfección, las células indicadoras en el cultivo se desprenden de la placa con tripsina y se colocan en placas en un matraz T75 en una densidad suficiente para lograr, aproximadamente, 90 % de confluencia la mañana siguiente. Los reactivos de transfección se preparan mediante dilución por separado de 25 μg del plásmido pcADN3.1-Gal4-FXR en 1,87 ml de Opti-MEM (Thermo-Fisher) y 40 μl de Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) en 1,87 ml de Opti-MEM y luego adición de la solución de ADN diluido en la solución de Lipofectamine 2000 diluida e incubación a temperatura ambiente durante 15-20

minutos. La mezcla se vuelve a diluir con 10 ml de una solución compuesta por DMEM, 10 % de cs-FBS y 1 % de P/S inmediatamente antes de transferirla a las células. El medio de cultivo de mantenimiento se aspira de las células, y se agrega la mezcla de transfección final antes de que las células se incuben durante la noche a 37 °C en una atmósfera humedecida de 5 % de CO_2. Este protocolo se puede aplicar a mayor escala, y las células transitoriamente transfectadas se pueden criopreservar en formato listo para el ensayo.

Para la evaluación de compuestos, 100 nl de los compuestos (diluciones en serie en DMSO) se dispensan con un dispensador acústico Echo (Labcyte) en las cavidades de una placa blanca de 384 cavidades de fondo transparente Corning/Costar. Las células transfectadas se recolectan, se cuentan y se diluyen de manera que se coloquen 10-25.000 células en 25 μl en cada cavidad de la placa de ensayo de compuestos de 384 cavidades. Las células tratadas con compuestos se incuban durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada de 5 % de CO_2. La mañana siguiente, se agregan 25 μl de Steady-Glo (Promega) en cada cavidad de la placa, la mezcla se incuba durante 15 min con agitación, y se mide la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los recuentos de fondo de células tratadas únicamente con DMSO se restan de todos los recuentos brutos, y los valores corregidos se convierten en un porcentaje de la respuesta de control obtenida con 8 μM de GW-4064. Estos datos se ajustan a una ecuación log agonista-respuesta de 4 parámetros para calcular un valor de EC_{50}.

Ejemplo de análisis *in vivo*: PK/PD de ratón agudo

Se adquieren ratones macho C57BL6/NTac, con un peso de 25-28 g, de Taconic Labs (Hudson, NY) y se mantienen a base de alimento para roedores con 18 % de proteína Teklad Global (Harlan Laboratories). Después de una semana de aclimatación, los ratones se dividen en grupos según el peso corporal. Se administra una dosis oral única de vehículo o compuesto experimental a los ratones. La exposición a compuestos sistémicos se evalúa en plasma derivado de sangre recolectada de la vena submandibular 1 hora después de la dosis y cuando finaliza el estudio (6 h). Cuando finaliza el estudio, los animales se someten a

eutanasia y, rápidamente, se diseccionan. El lóbulo medial del hígado se divide, en donde una mitad se homogeniza y se analiza para identificar la exposición al compuesto, y la otra mitad se guarda en RNAlater (Thermo-Fisher Scientific). El íleo también se disecciona y se conserva en RNAlater. Las muestras de tejido en RNAlater se homogenizan con microesferas de MP Biomedicals. El ARN se extrae usando el kit de aislamiento de ARN total MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) según el protocolo del fabricante. Se determina la concentración de ARN con el espectrofotómetro Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Se lleva a cabo la transcripción inversa con el kit de síntesis de cADN SuperScript® VILO de Invitrogen según el protocolo del fabricante. Se lleva a cabo PCR en tiempo real con la mezcla madre de PCR Taqman de Applied Biosystems según el protocolo del fabricante. Todos los cebadores se adquieren de Thermo-Fisher Scientific. Los genes de ratón analizados incluyen Nr0b2 (que codifica el componente heterodimérico pequeño, SHP), Abcb11 (que codifica la bomba excretora de sales biliares, BSEP), Cyp7a1 & Cyp8b1 en el hígado, y Fgf15, Fabp6 (que codifica la proteína de unión a ácidos biliares ileal, I-BABP), Slc51a (que codifica la subunidad alfa del transvehículo de soluto orgánico, OSTA) y Slc51b (que codifica la subunidad beta del transvehículo de soluto orgánico, OSTB) en el íleon. Los cambios estadísticos significativos en la expresión del gen FGF15 se expresan como aumento multiplicado, y la expresión de CYP_{7A1}, como un porcentaje de reducción con respecto al control de vehículo.

Tabla A. PD de Ratón

Ejemplo N.°	Dosis (mg/kg)	*Cyp7a1* (Relación de cambio a las 6 h con respecto al vehículo)	*Fgf15* (Relación de cambio a las 6 h con respecto al vehículo)
27	30	0,10	2,8
101	3	0,06	21

Otras características de la invención serán evidentes al analizar las

descripciones anteriores de las formas de realización de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarlas. La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención observados en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.