

COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR FARNESOIDE X

REFERENCIA CRUZADA

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º de acta 62/580068, presentada el 1 de noviembre de 2017, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN

- 10 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.

- 15 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
- 20 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
- 25 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 transportadores implicados en la síntesis de ácido biliar, ingreso y efluencia del hígado e intestino, que da como resultado una disminución
- 30 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>).

- 5 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
- 10 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).
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), así como los subgéneros y las especies de estos, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo, que son útiles como moduladores de FXR.

15 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.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar en 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 mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmaceuticamente 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.

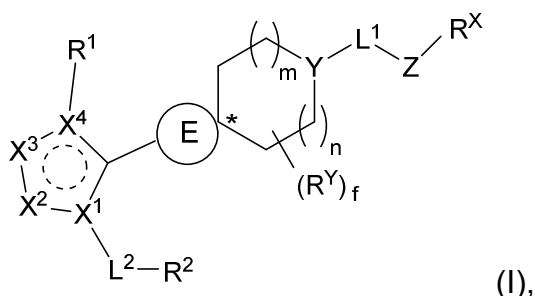
DESCRIPCIÓN DETALLADA

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 o un trastorno modulado por FXR, 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.

5 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



X¹ y X⁴ son, cada uno independientemente, C o N;

10 X² y X³ son, cada uno independientemente, CR⁵, N, NR⁶, O o S;

El anillo E es un carbociclilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R³;

* indica un átomo espiro de carbono;

15 Y es CR⁷ o N;

m y n son, cada uno independientemente, un entero de 0, 1 o 2;

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

Z es un arilo de 6 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, un carbociclilo de 3 a 10 miembros, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el arilo, el heteroarilo, el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R⁸;

20 L¹ es un enlace covalente, O, S, NR¹⁶, -S(O)₂-, C₁₋₃ alquilenos, C₁₋₃ heteroalquilenos, C₂₋₄ alquenileno, C₂₋₄ alquinileno, arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

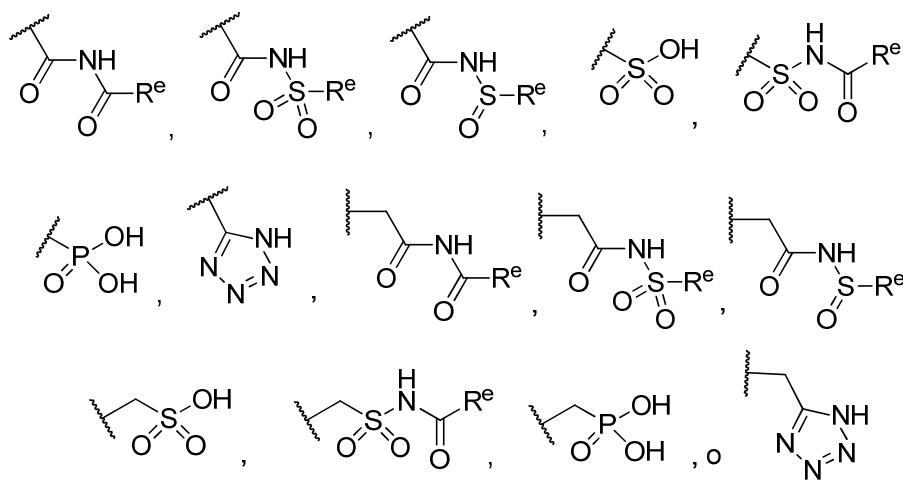
en donde el alquileo, alquilenilo, arilo, heteroalquileo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R¹¹;

L² es un enlace covalente, O, S, NR¹⁷, C₁₋₃ alquileo o C₁₋₃ heteroalquileo, en donde el alquileo y heteroalquileo se sustituyen independientemente con 0 a 3 R¹⁵;

R^x es -L³-R^z;

L³ es un enlace covalente, un C₁₋₃ alquileo, -C(O)NR¹²-CH₂- o -OCH₂-, en donde el C₁₋₃ alquileo se sustituye con 0 a 3 R⁴;

R^z es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



R^e es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

cada R^y es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R^y, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman una porción puente; y siempre que, cuando Y es N y R^y está unido a un átomo de carbono adyacente a Y, entonces R^y no sea halo, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi o haloalcoxi;

R¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo o C₄₋₆ heterociclilo, en donde el alquilo o cicloalquilo se sustituye con 0 a 3 R⁹;

R² es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 3

heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R¹⁰;

R³, R⁵ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁴ es, cada uno independientemente, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi o alquilamino; o de manera alternativa, dos R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman una porción carbociclilo o heterociclilo;

R⁶, R¹⁶ y R¹⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

R⁸ y R¹⁰ 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, -NO₂, -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, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ 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 es, cada uno independientemente, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

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

R^c es, cada uno independientemente, R^b o, de manera alternativa, los dos R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

R^d se selecciona, cada uno independientemente, de R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterocicililamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalcoxi, heterocicililoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino,

alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, 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^9 es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino o C_{1-6} alquilo;

R^{11} y R^{15} 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;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-10} alquilo, glucosilo o carboxi(trihidroxi)tetrahidropirani; y

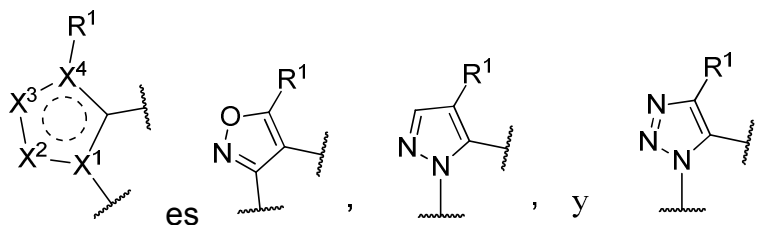
R^{14a} y R^{14b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} heterociclilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

Una persona del oficio de nivel medio debe comprender que el círculo discontinuo indica un anillo aromático formado por X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y el átomo de carbono; y que las líneas rectas discontinuas son, cada una independientemente, un enlace covalente opcional.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^2 es N o NR^6 .

En una forma de realización de la Fórmula (I), dos R^Y forman juntos una porción puente C_{1-3} alquilen. $(R^Y)_f$ indica uno o más grupos sustituyentes opcionales de los átomos miembros del anillo adecuados, y cada uno de R^Y es independiente y puede ser igual o diferente.

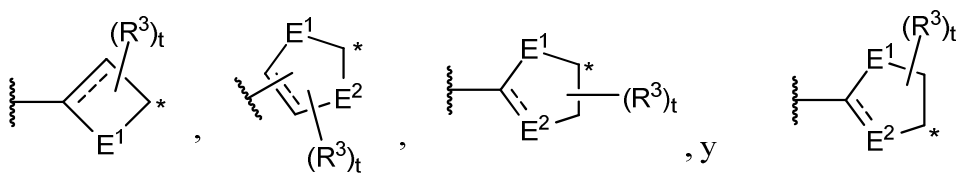
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), la porción



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

enlace covalente, O, S, NH, C₁₋₃ alquileo, -(C₁₋₃ alquileo)_a-O-(C₁₋₃ alquileo)_b-, -(C₁₋₃ alquileo)_a-S-(C₁₋₃ alquileo)_b-, o -(C₁₋₃ alquileo)_a-NH-(C₁₋₃ alquileo)_b-, en donde C₁₋₃ alquileo se sustituye con 0 a 3 R¹¹; a es un entero de 0 o 1; b es un entero de 0 o 1; siempre que a y b no sean 1; y L² es un enlace covalente.

- 5 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el anillo E es una porción seleccionada de:



E¹ y E² son independientemente CR³, CHR³, N, NR³, O o S;

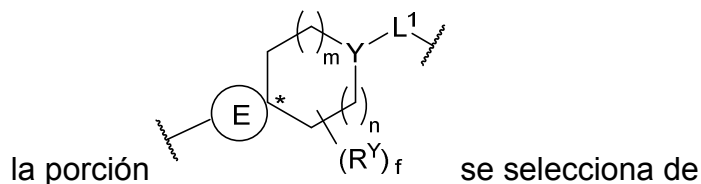
la línea discontinua es un enlace covalente opcional; es decir, la línea discontinua

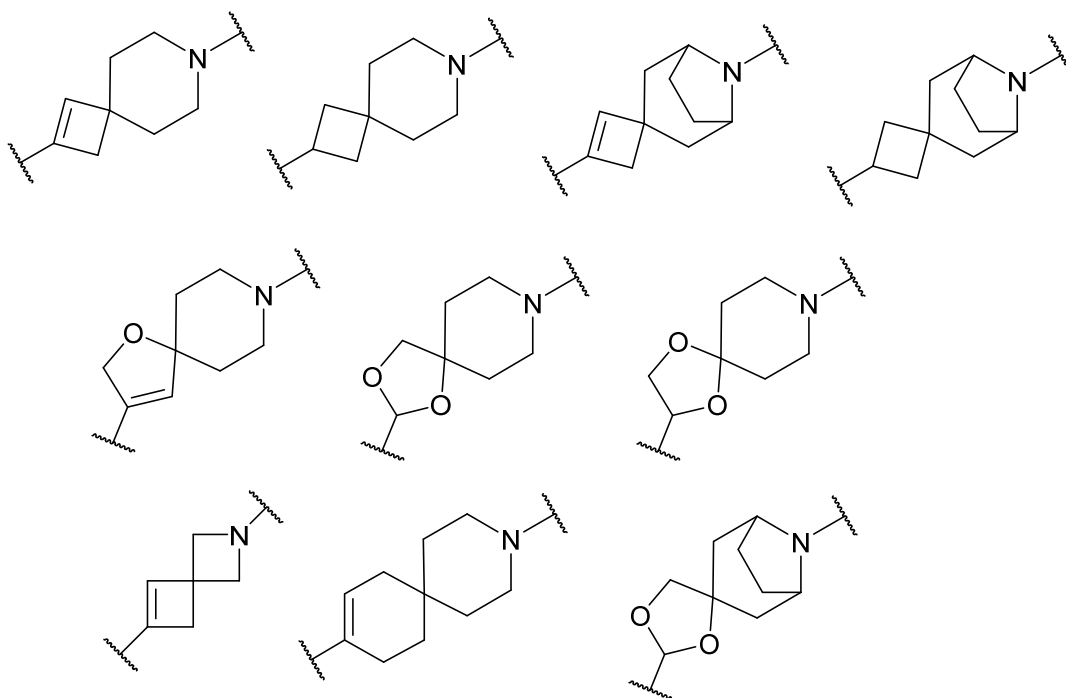
- 10 indica un enlace covalente que está presente o ausente;

t es 0, 1 o 2; y

cada R³ es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

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



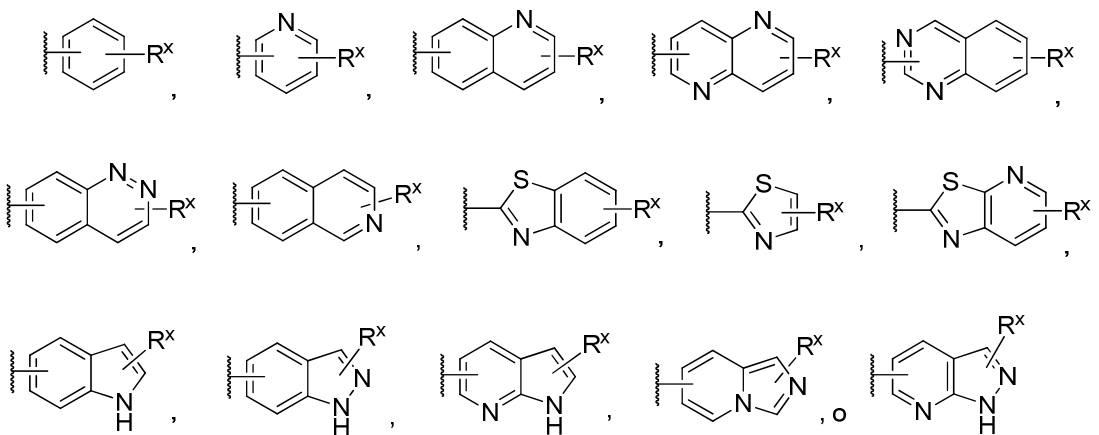


en donde el átomo de nitrógeno se une a L^1 .

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R^8 , en donde R^8 es igual al que se definió anteriormente.

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), $-Z-R^x$ es



en donde la porción Z también se sustituye con 0 a 3 R⁸, y R⁸ es igual al que se definió anteriormente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), Y es N.

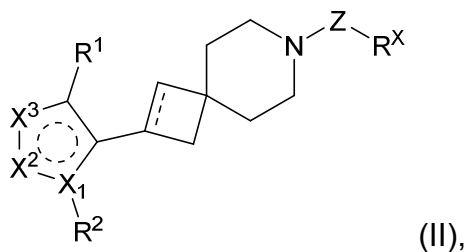
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), Y es CH; y

5 L¹ es un enlace covalente, O, S, NH, -O-(C₁₋₃ alquileo)-, -S-(C₁₋₃ alquileo)- o -NH-(C₁₋₃ alquileo)-.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S que contienen 1 a 3 heteroátomos
10 seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o heteroarilo se sustituye con 0 a 3 R¹⁰.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), L² es un enlace covalente.

En una forma de realización de la Fórmula (I), el compuesto está representado por
15 la Fórmula (II):



X¹ es C o N;

X² y X³ son, cada uno independientemente, CH, N, O o S;

Z es fenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos
20 seleccionados independientemente de N, O y S que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 3 R⁸;

R^x es -C(O)OR¹³ o -C(O)NH-S(O)₂R^e;

R^e es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo;

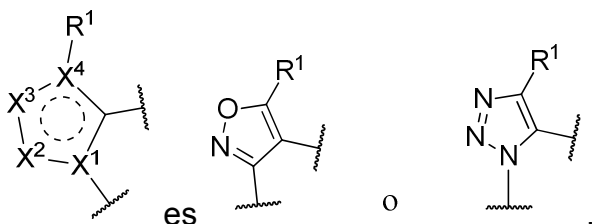
25 R¹ es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₅ cicloalquilo, en donde el alquilo o cicloalquilo se sustituye con 0 a 3 R⁹;

R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos

seleccionados independientemente de N, O y S que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o heteroarilo se sustituye con 0 a 3 R¹⁰; y

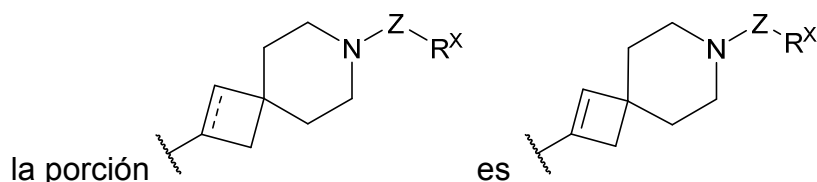
R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹³ son iguales a los que se definieron anteriormente.

- 5 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (II), la porción



En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (II), R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con 0 a 3 R¹⁰.

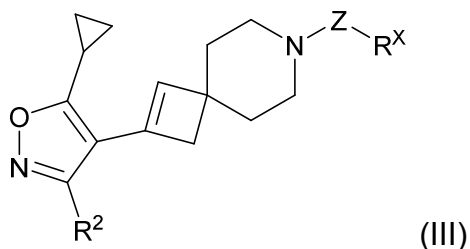
- 10 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I),



En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), Z es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde el heteroarilo se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸.

- 15 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R^X es – C(O)OH.

En una forma de realización, los presentes compuestos se representan con la Fórmula (III):



- 20 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquel farmacéuticamente aceptable ; en donde:

Z es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico o bicíclico se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸;

5 R² es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y piridinilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 2 R¹⁰;

R⁸ es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalcoxi;

10 R¹⁰ es, cada uno independientemente, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalcoxi;

R^x es -C(O)OH o -C(O)NH-S(O)₂R^e; y

R^e es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula (III), Z es un heteroarilo seleccionado de piridinilo, benztiazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, 15 indolilo, quinolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopirimidinilo y pirrolotriazinilo, en donde el heteroarilo se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸. En algunas formas de realización, el heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1 o 2 R⁸.

20 En algunas formas de realización de la Fórmula (III), R² es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y piridinilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 1 o 2 R¹⁰.

En algunas formas de realización de la Fórmula (III), R⁸ es, cada uno independientemente, F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃ o -OCHF₂.

25 En algunas formas de realización de la Fórmula (III), R¹⁰ es, cada uno independientemente, Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCF₃.

En algunas formas de realización de la Fórmula (III), R^x es -C(O)OH o -C(O)NH-S(O)₂R^e; y R^e es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo.

En una forma de realización de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), X¹ es C.

30 En una forma de realización de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), X² es N.

En una forma de realización de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), X³ 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) o la Fórmula (II), uno de X^2 y X^3 es N, y el otro de X^2 y X^3 es O.

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

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

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

10

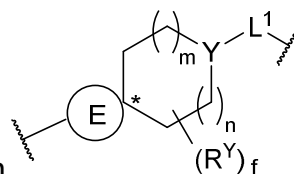
En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es C; X^2 es N; X^3 es O; y X^4 es C.

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.

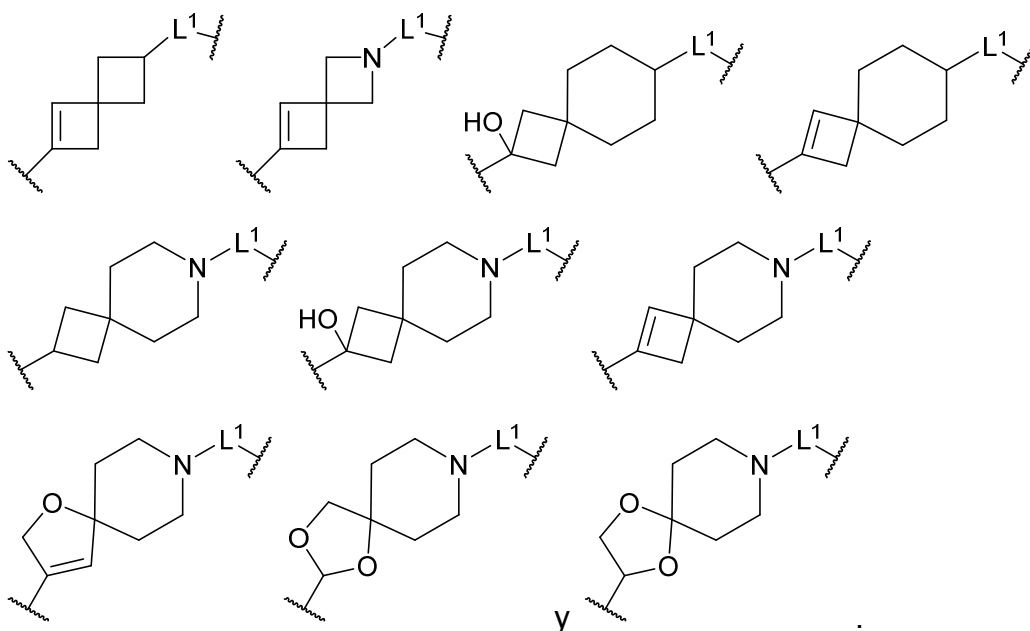
En una forma de realización de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), X^1 es N; X^2 es N; y X^3 es N.

15

En una forma de realización de la Fórmula (I), la porción selecciona de:



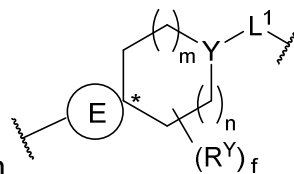
se



20

En una forma de realización de la Fórmula (I), L^1 es un enlace covalente, O, $-CH_2-$,

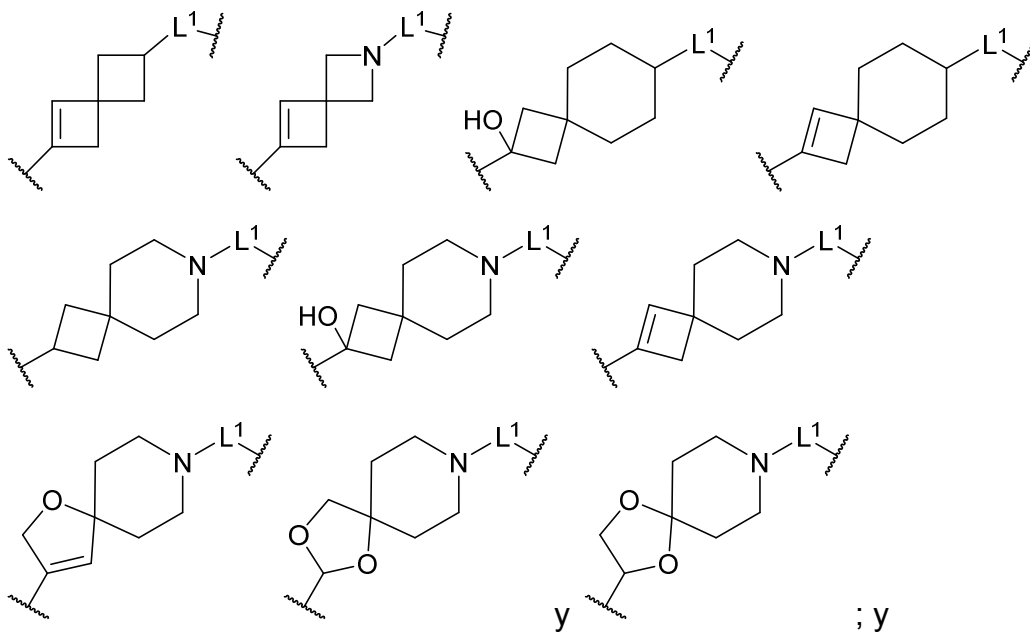
-CH₂CH₂-, -OCH₂-, -C□□OCH₂- o -NR¹⁶-. Esta forma de realización incluye los compuestos en donde L¹ es un enlace covalente, O u -OCH₂-. Esta forma de realización también incluye los compuestos en donde L¹ es un enlace covalente.



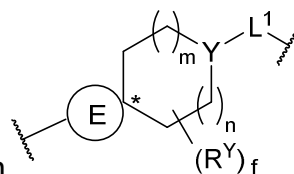
En una forma de realización de la Fórmula (I), la porción

se

5 selecciona de:



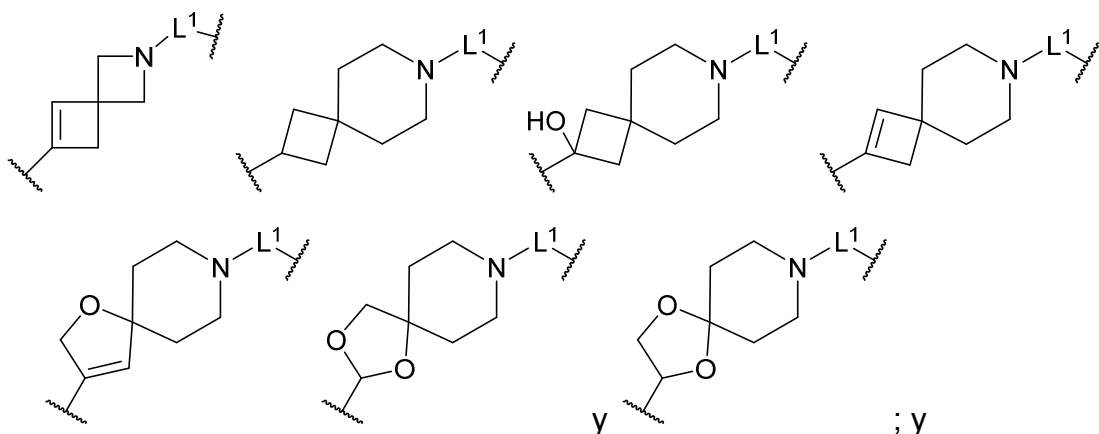
L¹ es un enlace covalente, O, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -C□□OCH₂- o -NR¹⁶-. Esta forma de realización incluye los compuestos en donde L¹ es un enlace covalente, O u -OCH₂-. Esta forma de realización también incluye los compuestos en donde L¹ es un enlace covalente.



En una forma de realización de la Fórmula (I), la porción

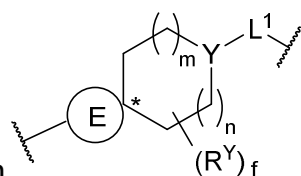
se

selecciona de:

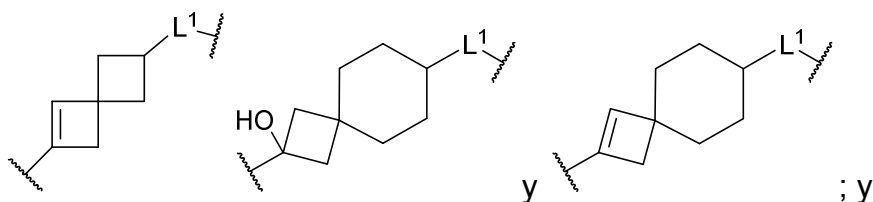


L^1 es un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2OCH_2-$. Esta forma de realización incluye los compuestos en donde L^1 es un enlace covalente.

- 5 En una forma de realización de la Fórmula (I), la porción selecciona de:



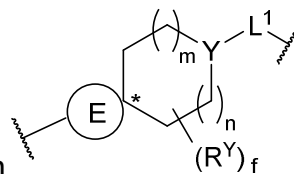
se



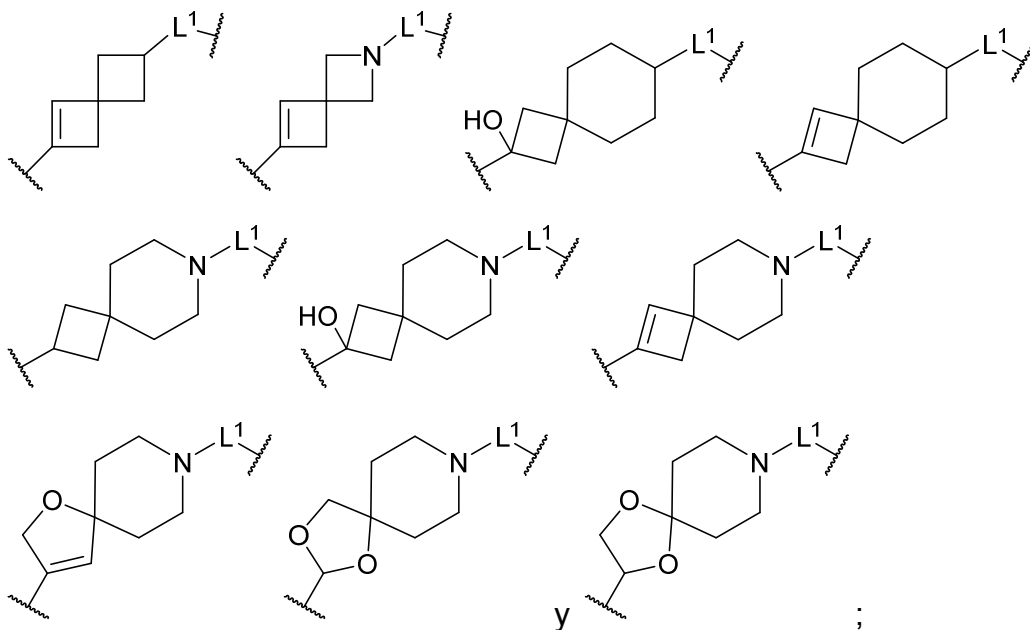
L^1 es un enlace covalente, O, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$ o $-NR^{16}-$. Esta forma de realización incluye los compuestos en donde L^1 es un enlace covalente, O u $-OCH_2-$. Esta forma de realización también incluye los compuestos en donde L^1 es un enlace covalente.

- En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), Z es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R^8 . En esta forma de realización se incluyen los compuestos en los que Z es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxadiazolilo, benzo[d]tiazolilo, imidazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-

c]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo o quinoxalinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 R⁸.



En una forma de realización de la Fórmula (I), la porción
selecciona de:



L¹ es un enlace covalente, O u -OCH₂-; y

- 10 Z es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxadiazolilo, benzo[d]tiazolilo, imidazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo o quinoxalinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 R⁸.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L³ es un enlace covalente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)NHCH₂- o -OCH₂-.

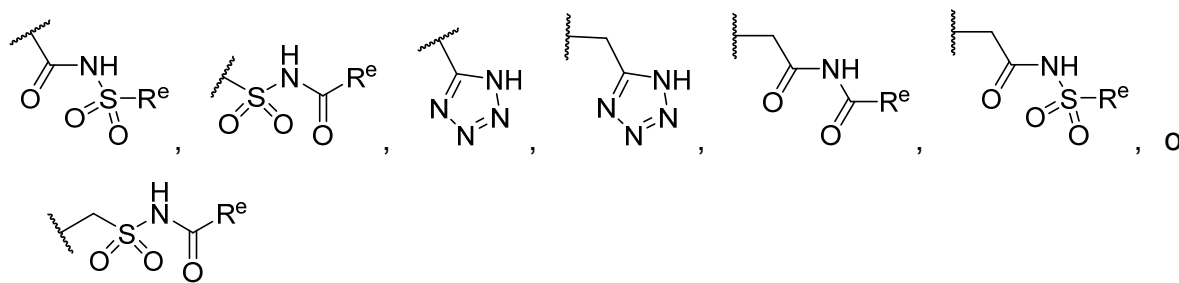
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L³ es un enlace covalente.

- 20 En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L³ es

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)NHCH₂- o -OCH₂-.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L³ es un enlace covalente o -C(O)NHCH₂-.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R^Z es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



Esta forma de realización incluye los compuestos en donde L³ es un enlace covalente.

- 10 En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R^x es -CN, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH(C₃₋₆ ciclopropilo), -C(O)NHCH₂C(O)OH, -C(O)NHS(O)₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NHS(O)₂(C₃₋₆ ciclopropilo), -OCH₂C(O)OH o -C(O)O(carboxi(trihidroxi)tetrahidropiraniolo). En esta forma de realización se
- 15 incluyen los compuestos en los que R^x es -CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -C(O)NHCH₂C(O)OH, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -C(O)NHS(O)₂(ciclopropilo), -OCH₂C(O)OH o -C(O)O(carboxi(trihidroxi)tetrahidropiraniolo).

- 20 En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L² es un enlace covalente o -CH(ciclopropilo)-.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L² es un enlace covalente.

- En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), L² es -CH(ciclopropilo)-, y R² es ciclopropilo.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R² es C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo se sustituyen independientemente con 1 a 3 R¹⁰.

En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R² es ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo se sustituyen independientemente con 1 a 3 R¹⁰.

5 En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R² es ciclohexilo, fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo se sustituyen independientemente con 1 a 3 R¹⁰; y L² es un enlace covalente.

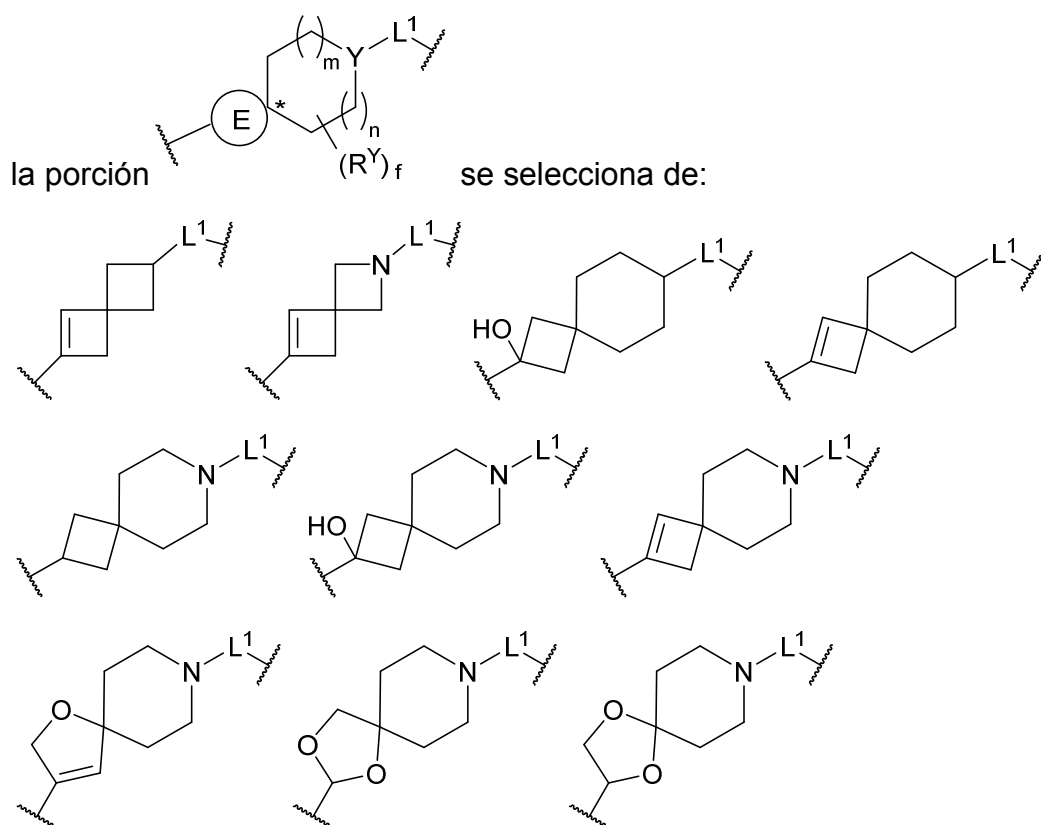
En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R¹ es C₁₋₃ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo o C₄₋₅ heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen cada uno con 0 a 3 R⁹;

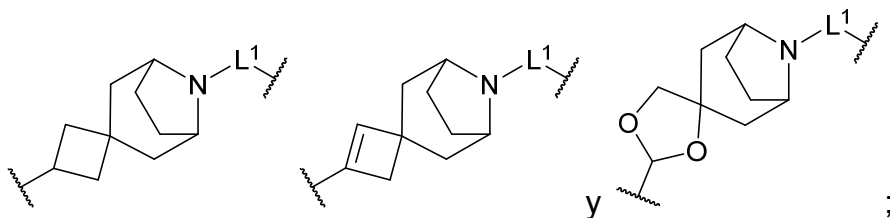
10 En una forma de realización de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), R¹ es -CHF₂, -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o metilciclopropilo.

Una forma de realización proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en donde:

X¹ es C, X² es N, X³ es O, y X⁴ es C; o X¹ es N, X² es N, X³ es C, y X⁴ es C;

15 Y es CH o N;





L^1 es un enlace covalente, O o $-OCH_2-$, siempre que L^1 sea un enlace covalente cuando Y es N;

Z es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxadiazolilo, benzo[d]tiazolilo, imidazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo o quinoxalinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 R^8 ;

10 R^8 es F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$ o $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$;

R^x es $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)NH(ciclopropilo)$, $-C(O)NHCH_2C(O)OH$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-C(O)NHS(O)_2(ciclopropilo)$, $-OCH_2C(O)OH$ o $-C(O)O(carboxi(trihidroxi)tetrahidropiranilo)$;

L^2 es un enlace covalente;

R^1 es $-CHF_2$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo o metilciclopropilo;

R^2 es ciclohexilo, fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo se sustituyen independientemente con 1 a 3 R^{10} ; y

20 R^{10} es, cada uno independientemente, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ o $-OCF_3$.

En una forma de realización, los presentes compuestos se representan con la Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

25 Z es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo bicíclico se sustituye independientemente con 0 a 3 R^8 ;

R^2 es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y piridinilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 2 R^{10} ;

R⁸ es, cada uno independientemente, F, Cl, ciano, hidroxilo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₂ haloalquilo, C₁₋₃ alcoxi o C₁₋₂ haloalcoxi;

R¹⁰ es, cada uno independientemente, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₂ fluoroalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₂ fluoroalcoxi;

5 R^x es -C(O)OH.

En una forma de realización, los presentes compuestos se representan con la Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

10 Z es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo bicíclico se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸;

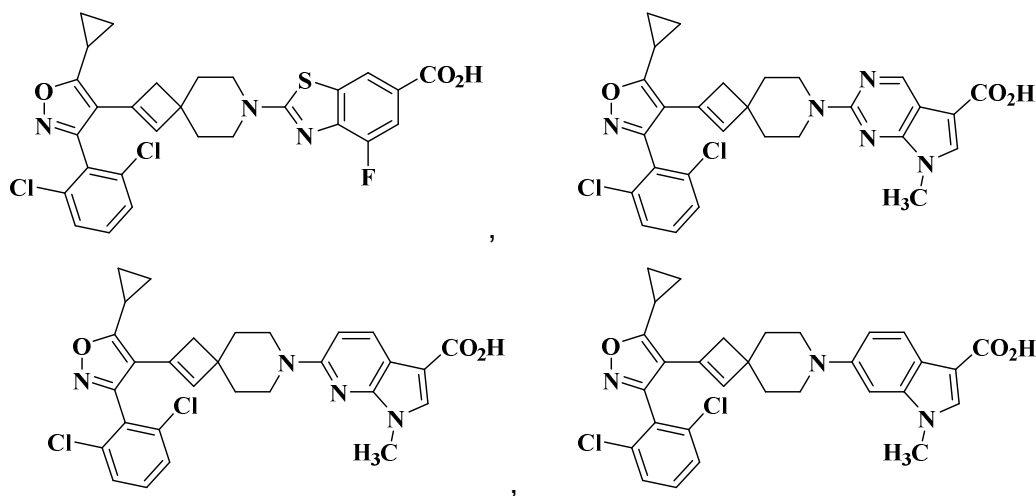
R² es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y piridinilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 2 R¹⁰;

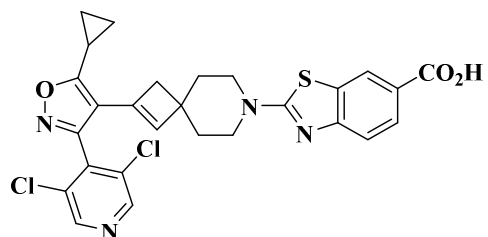
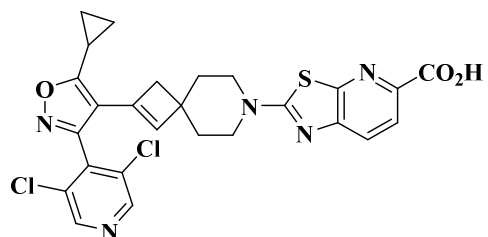
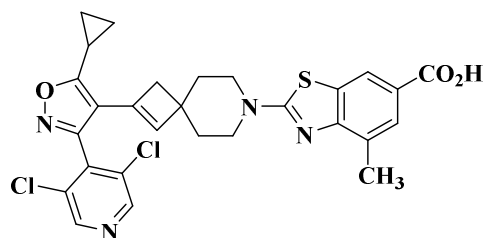
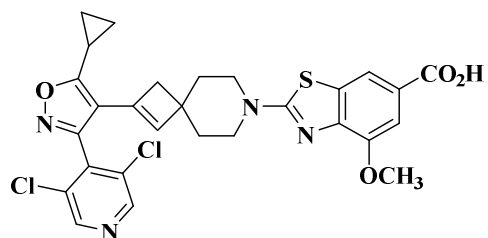
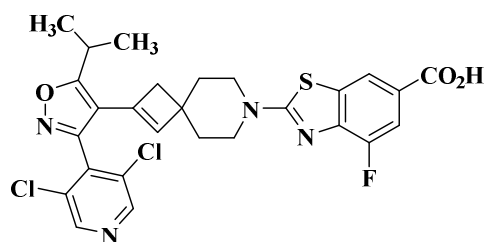
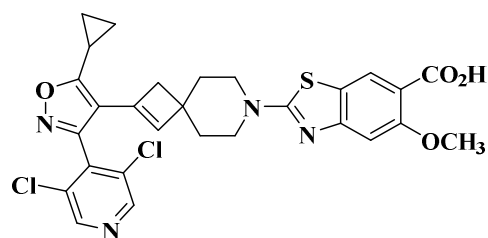
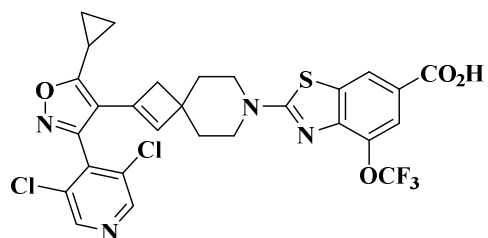
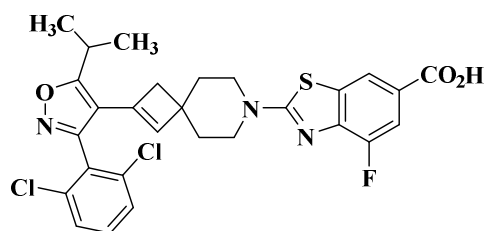
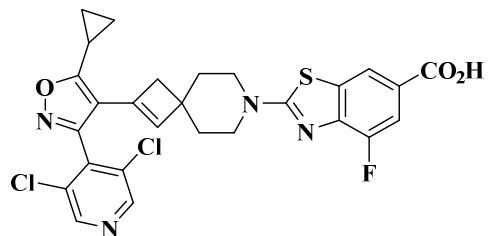
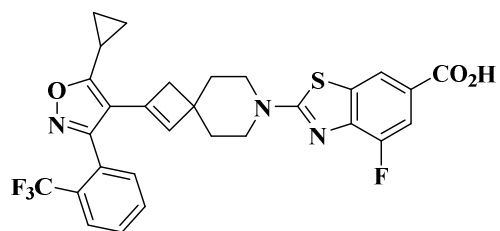
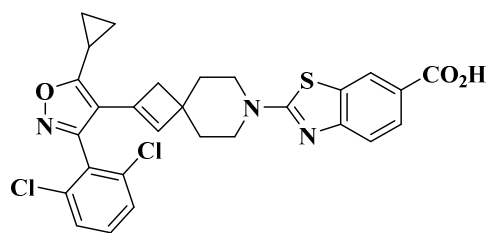
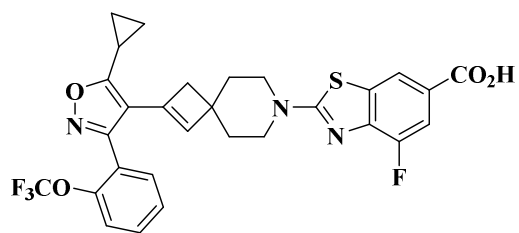
15 R⁸ es, cada uno independientemente, F, Cl, ciano, hidroxilo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₂ haloalquilo, C₁₋₃ alcoxi o C₁₋₂ haloalcoxi;

R¹⁰ es, cada uno independientemente, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₂ fluoroalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₂ fluoroalcoxi; y

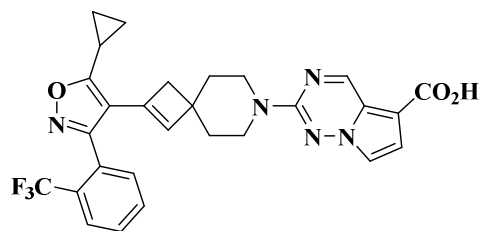
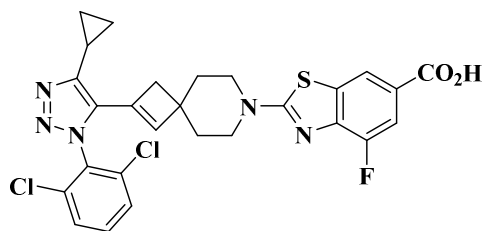
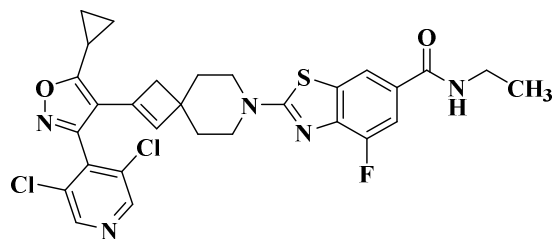
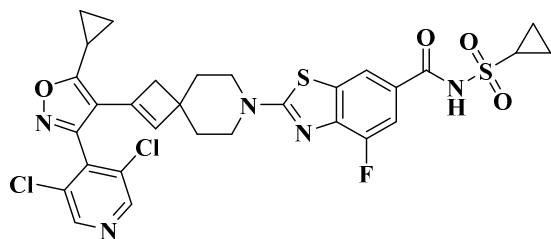
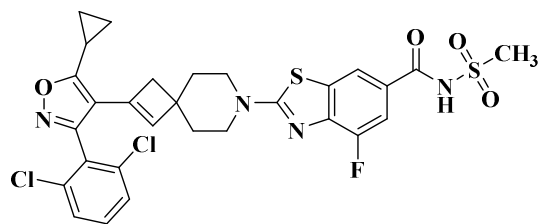
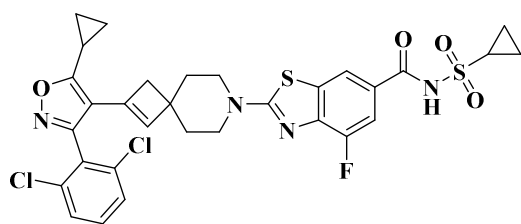
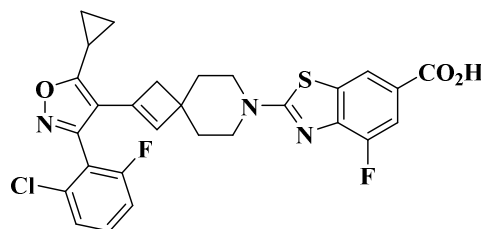
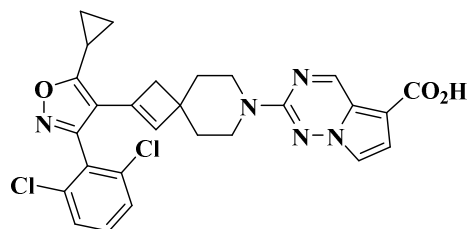
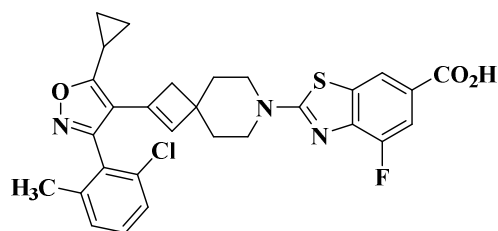
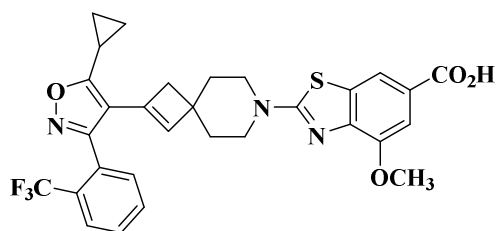
R^x es -C(O)OH.

20 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de:





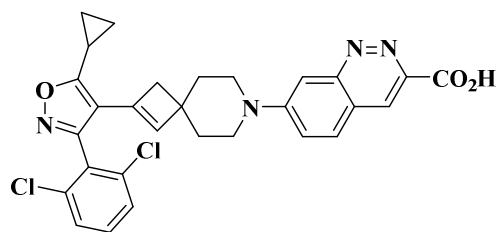
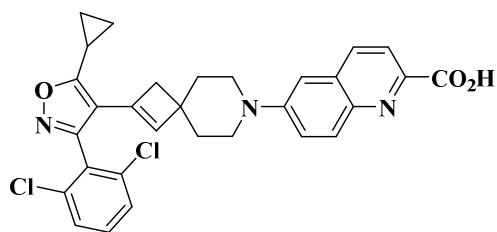
5

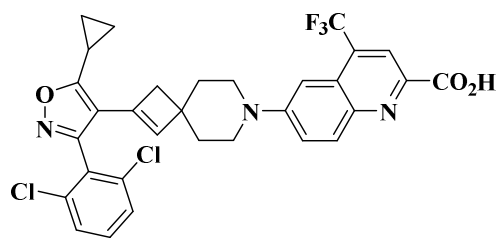
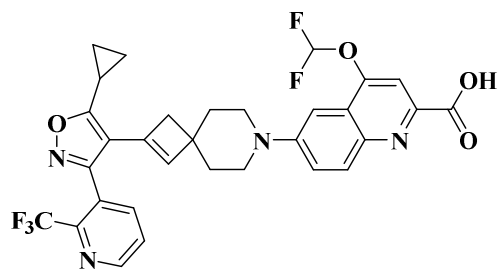
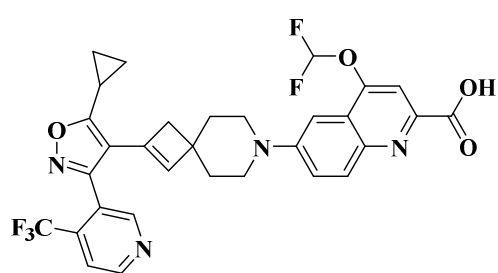
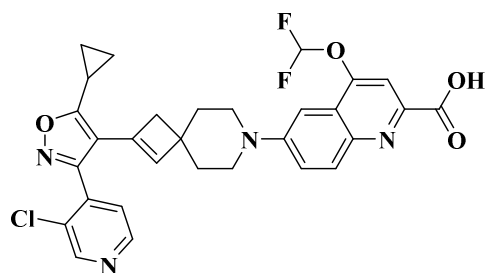
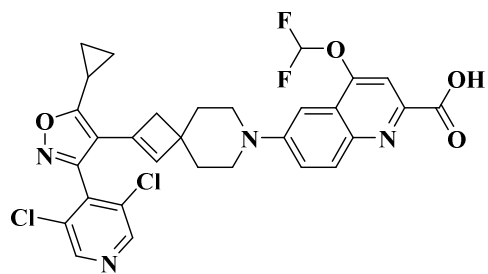
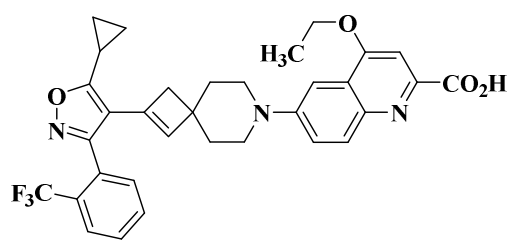
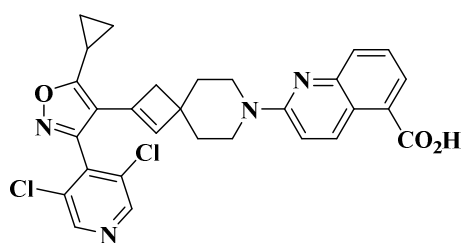
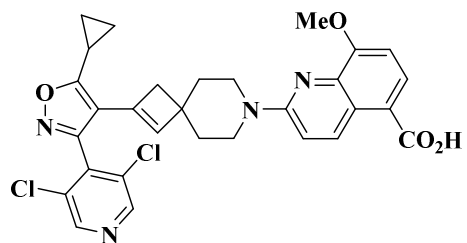
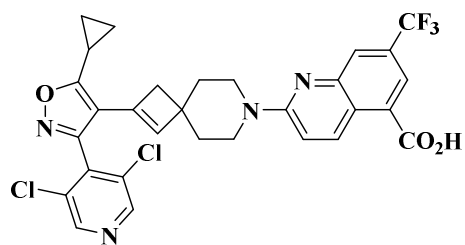
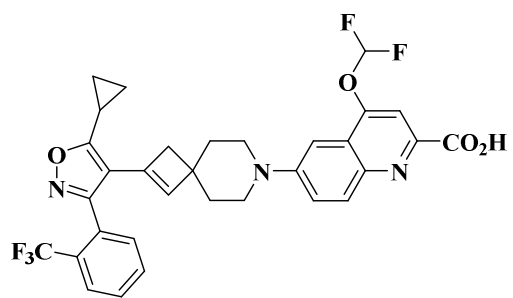


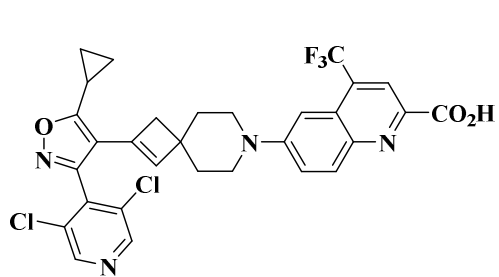
5

y

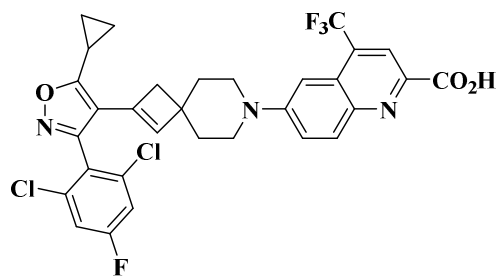
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de:



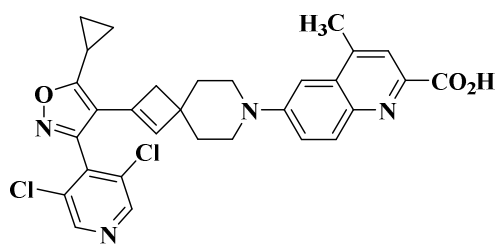




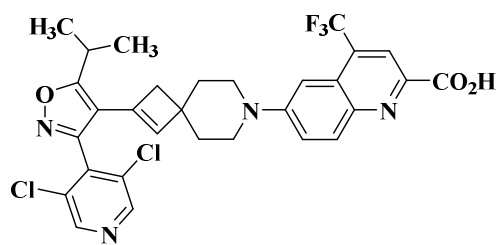
,



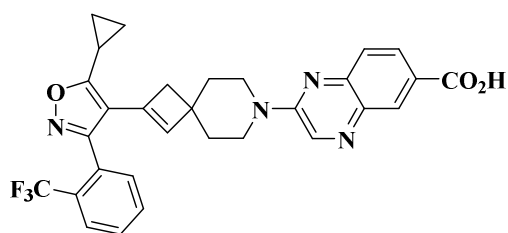
,



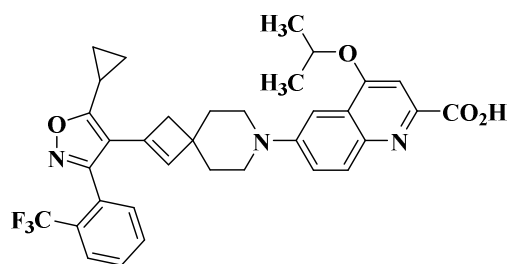
,



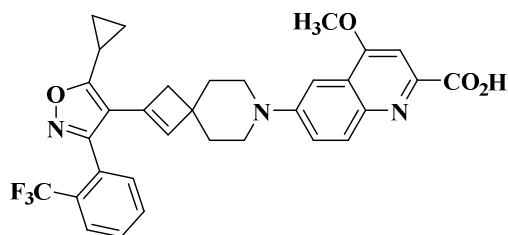
,



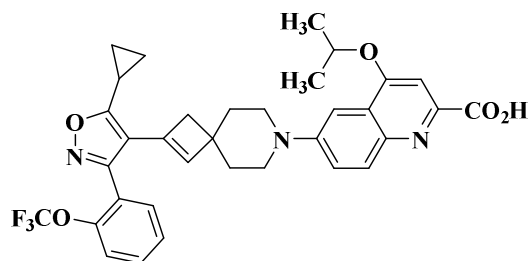
,



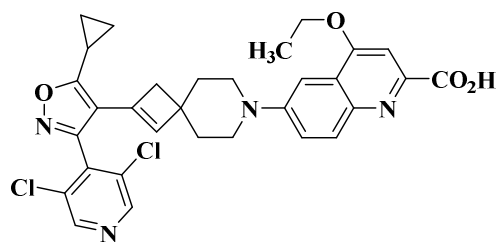
,



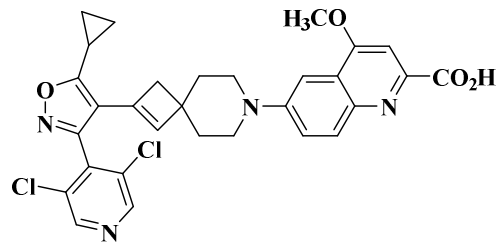
,



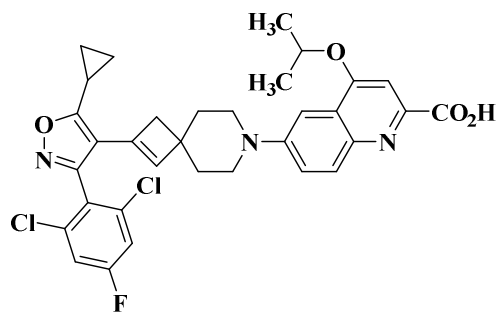
,



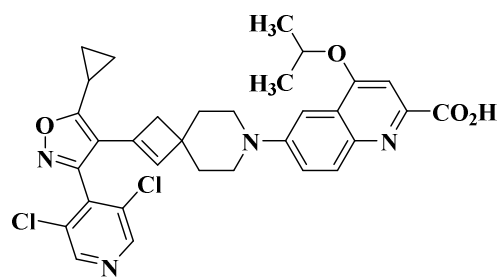
,



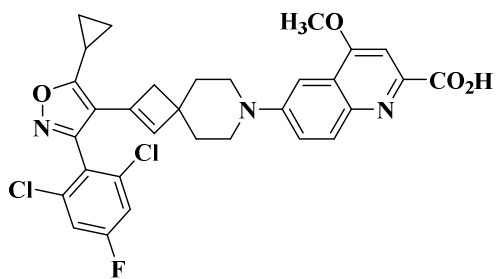
,



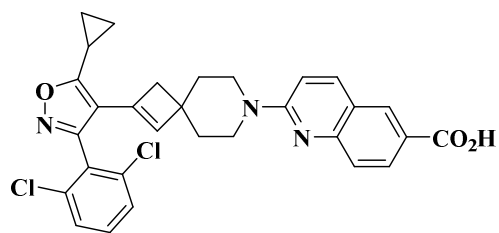
,



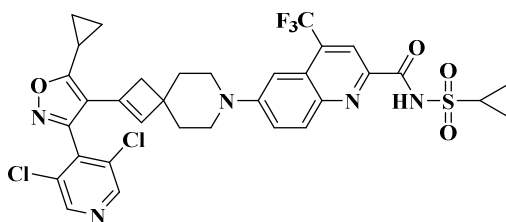
,



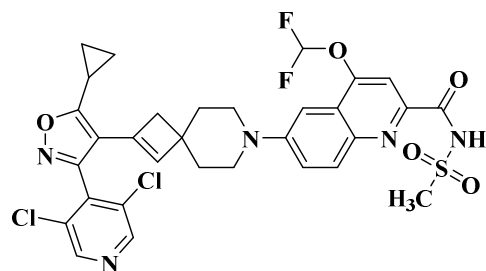
,



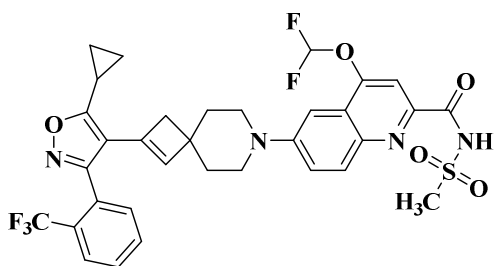
,



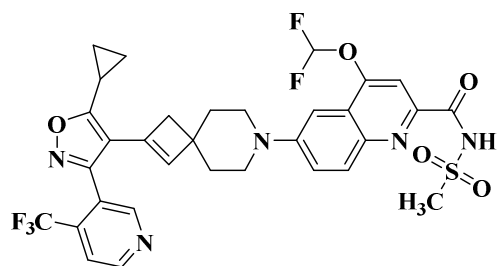
,



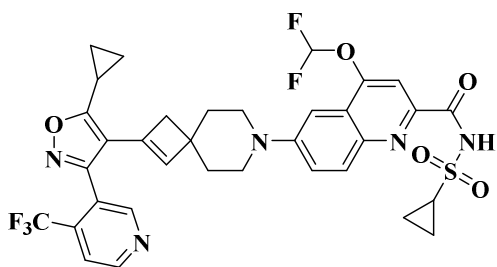
,



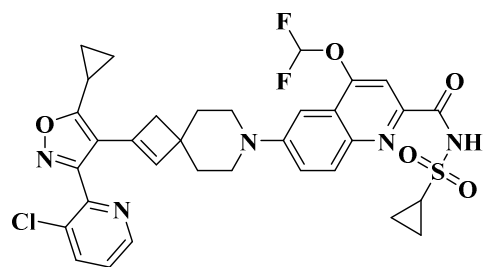
,



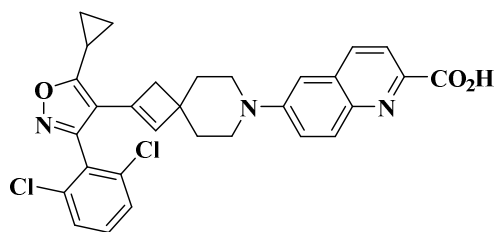
,



,



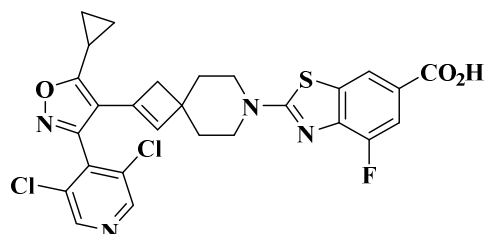
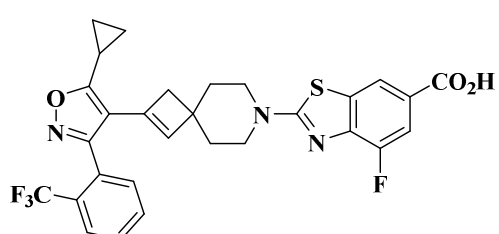
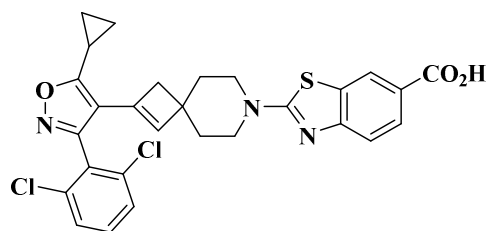
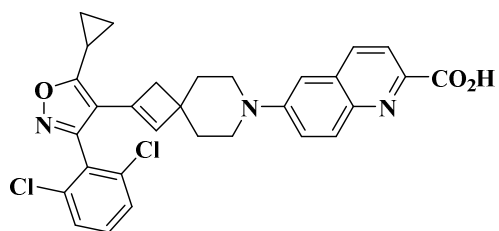
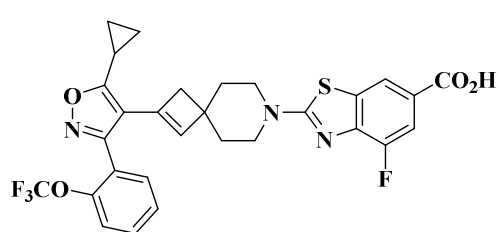
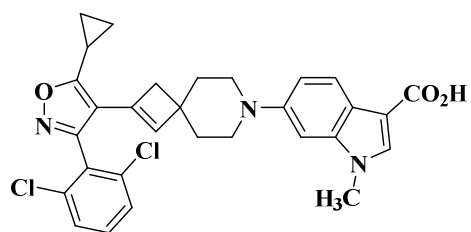
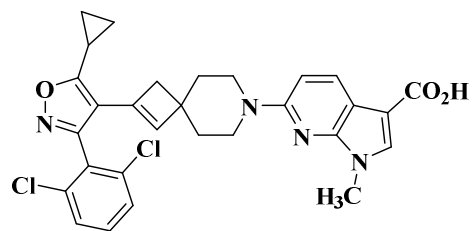
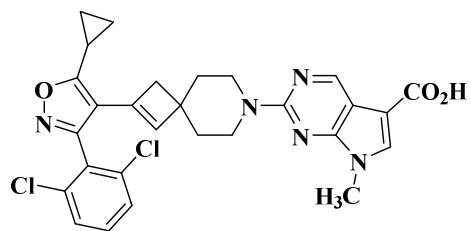
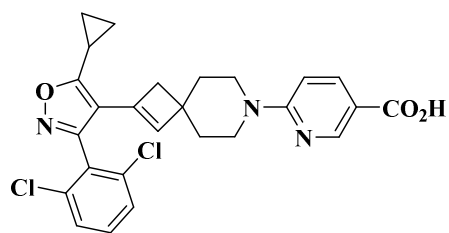
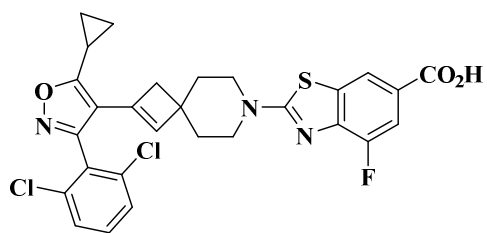
y



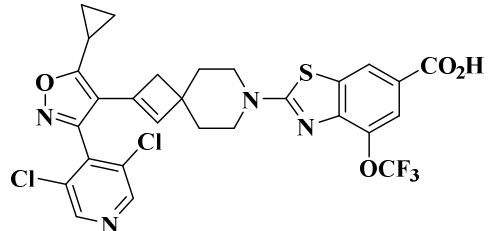
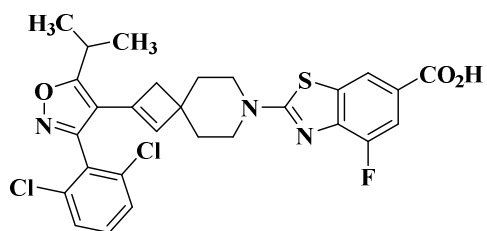
5

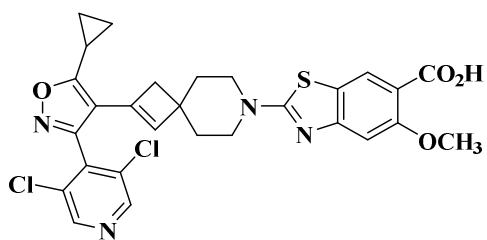
.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de:

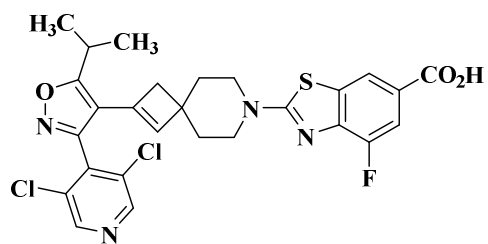


5

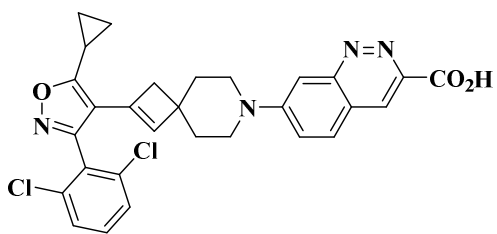




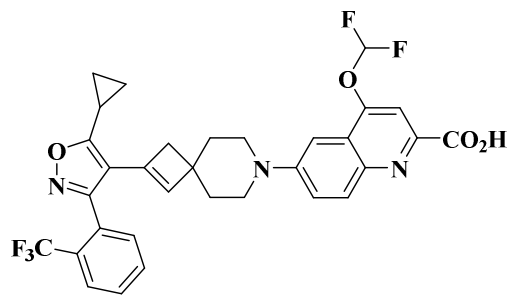
,



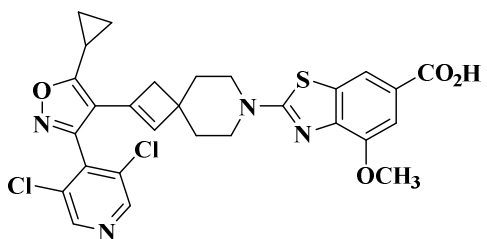
,



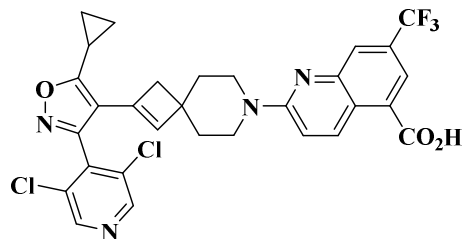
,



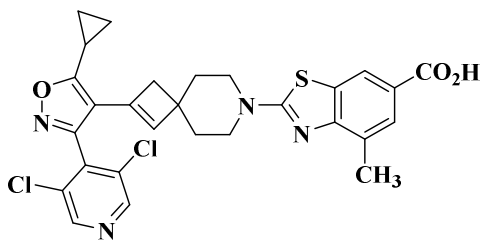
,



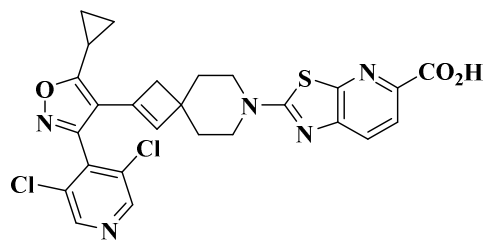
,



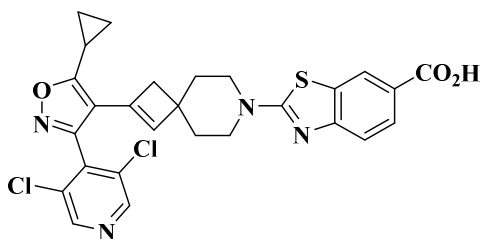
,



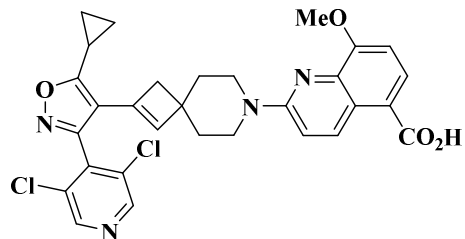
,



,

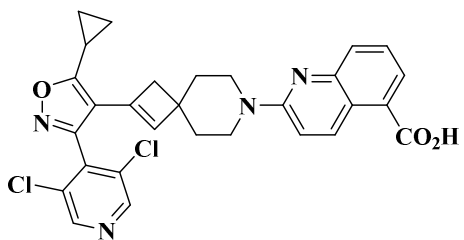


,

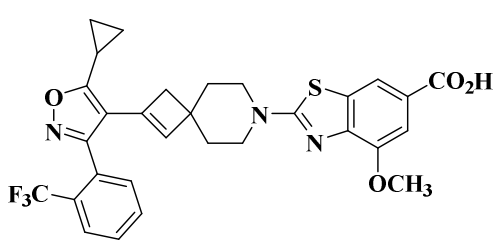


,

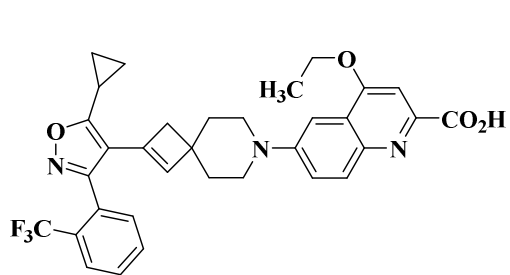
5



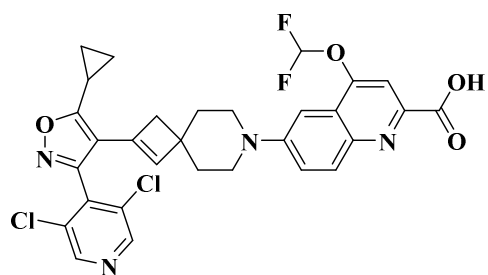
,



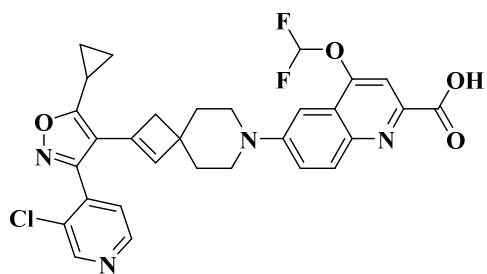
,



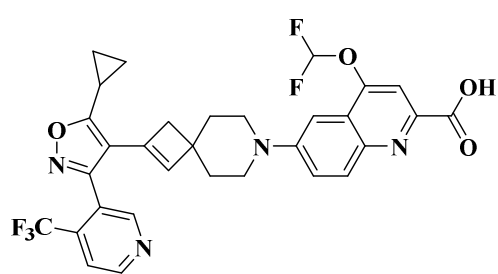
,



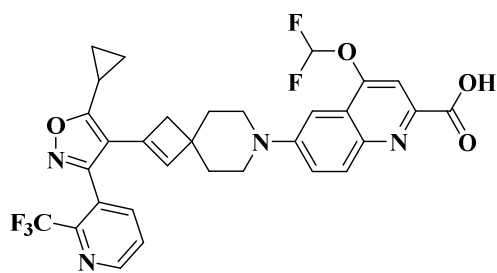
,



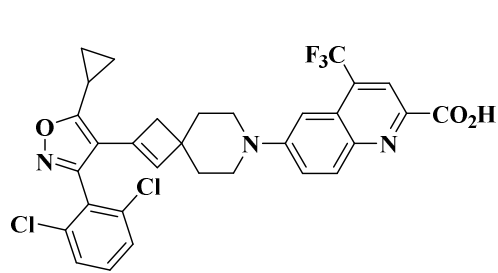
,



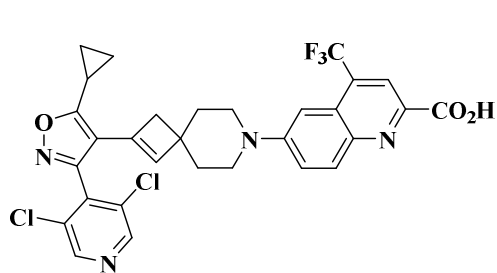
,



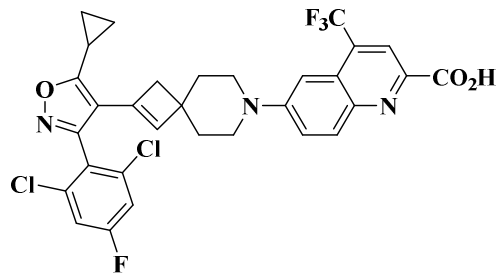
,



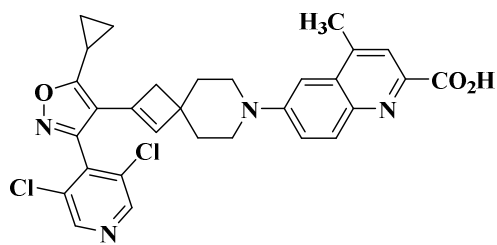
,



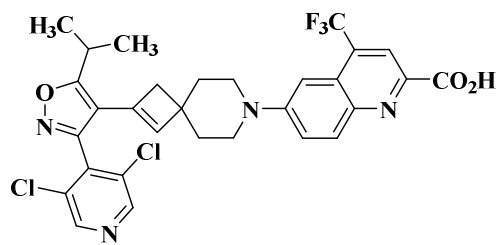
,



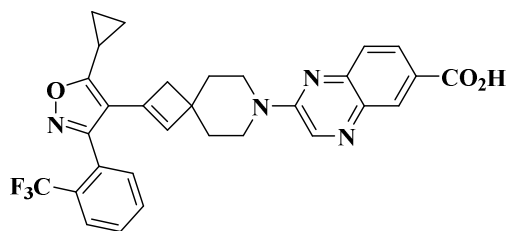
,



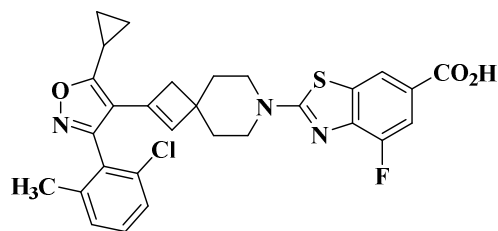
,



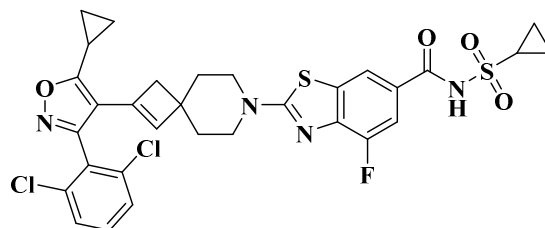
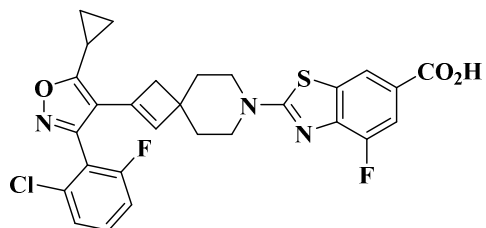
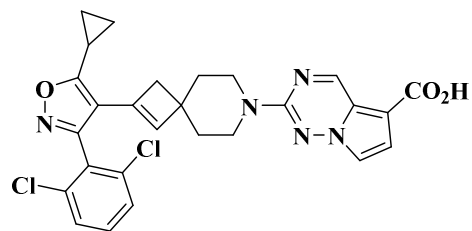
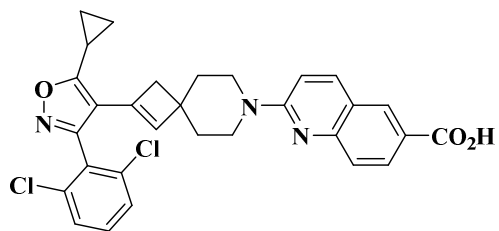
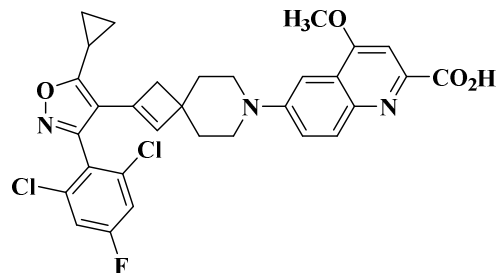
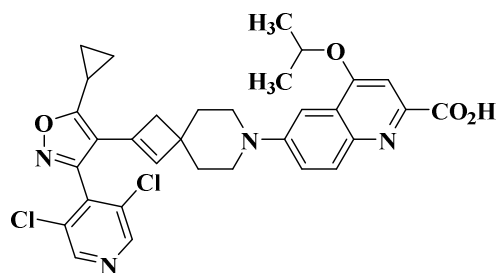
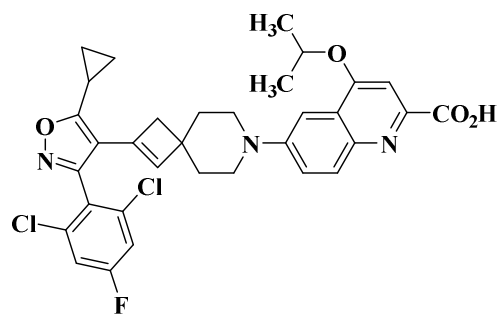
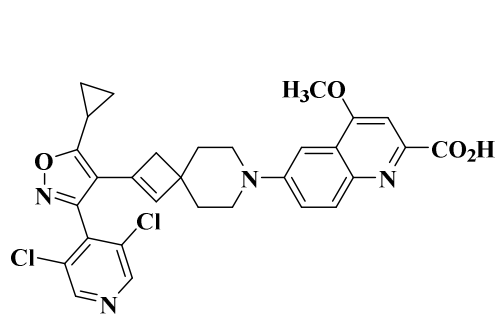
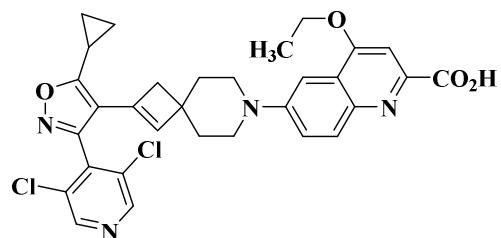
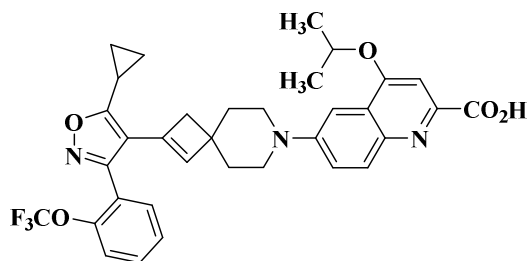
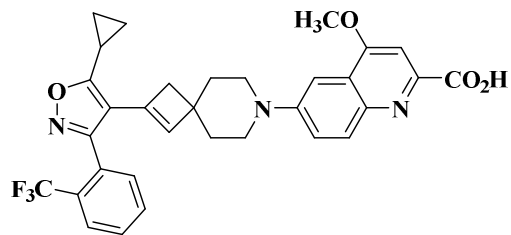
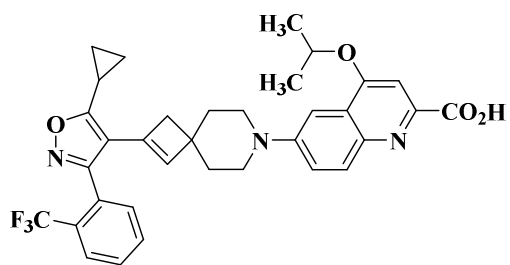
,

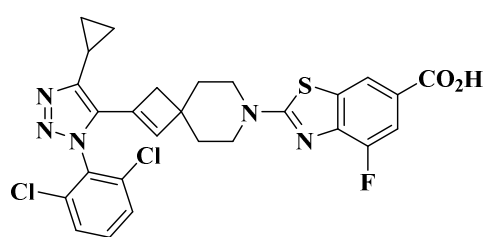
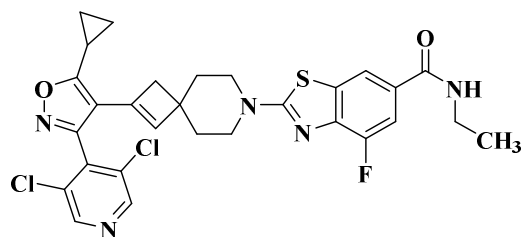
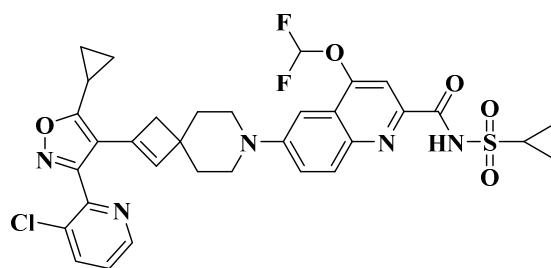
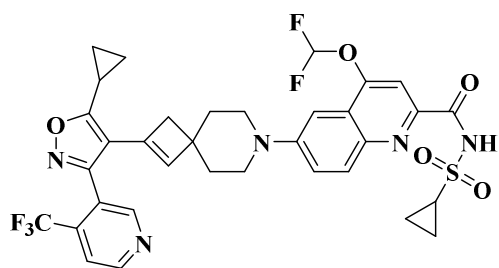
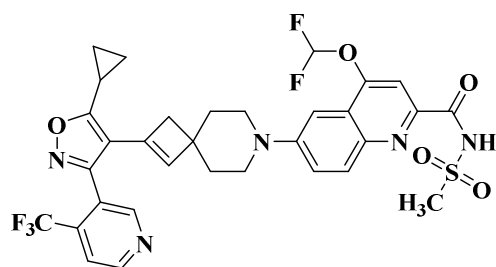
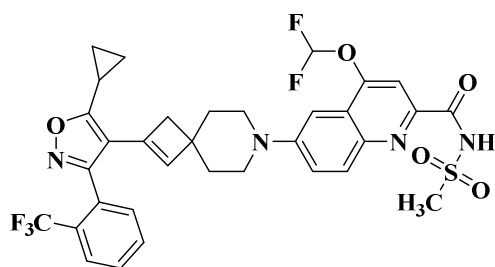
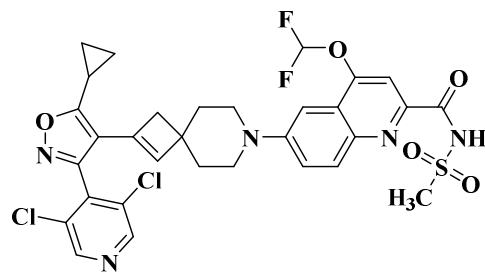
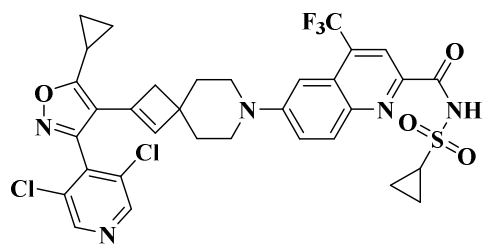
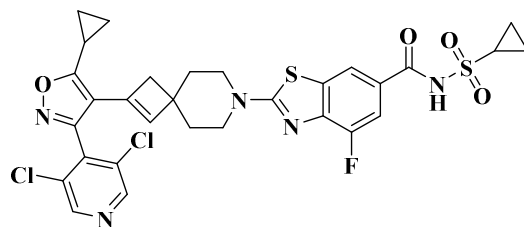
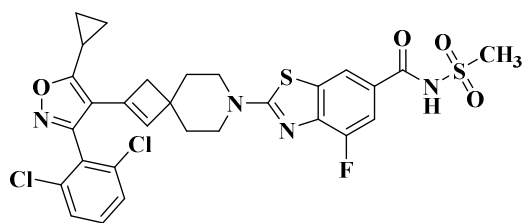


,

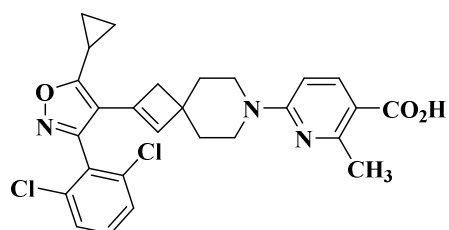
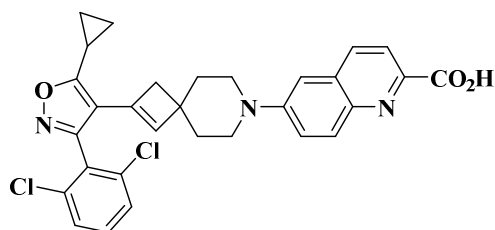


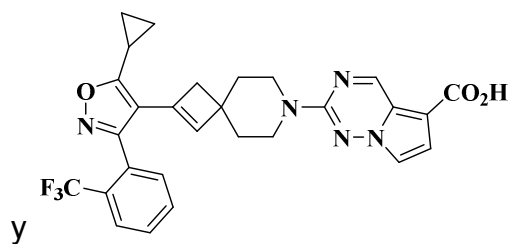
,



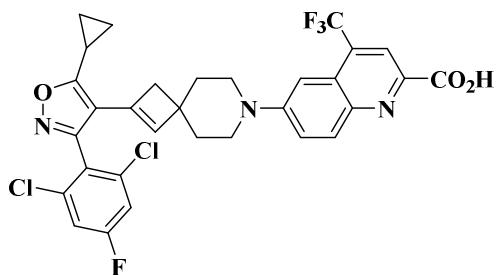
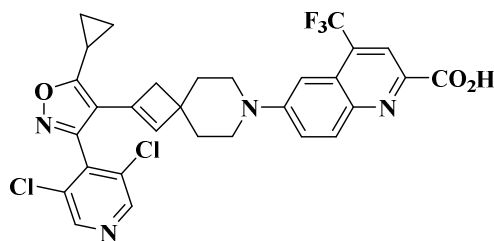
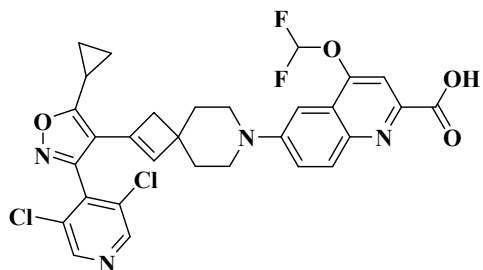
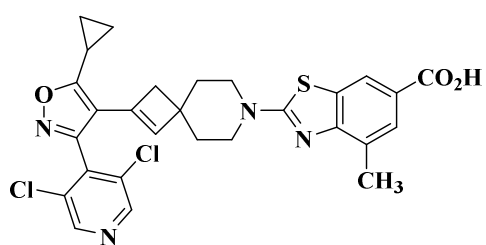
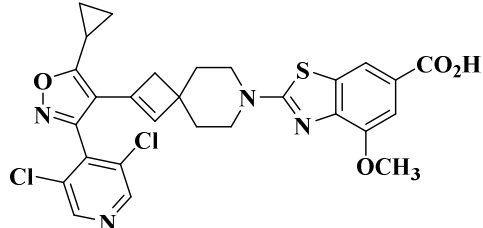
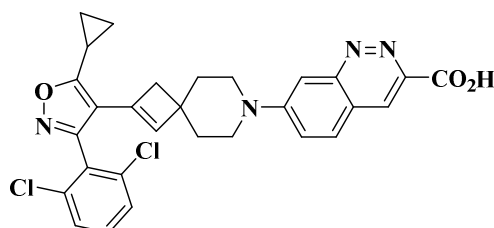
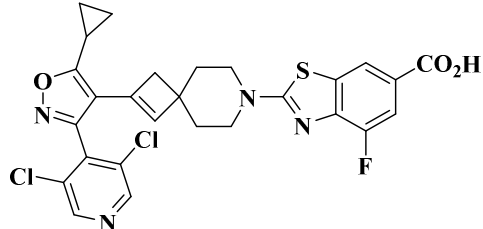
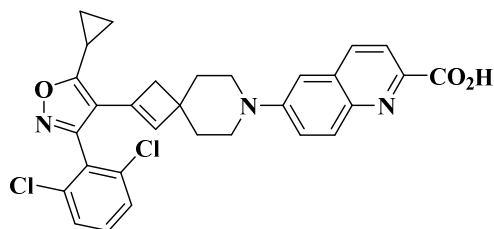
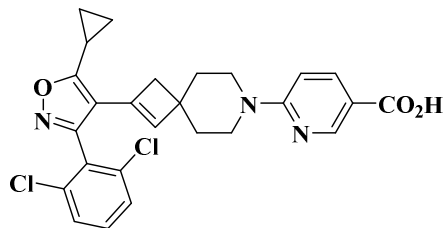
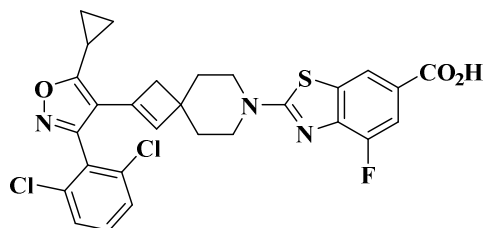


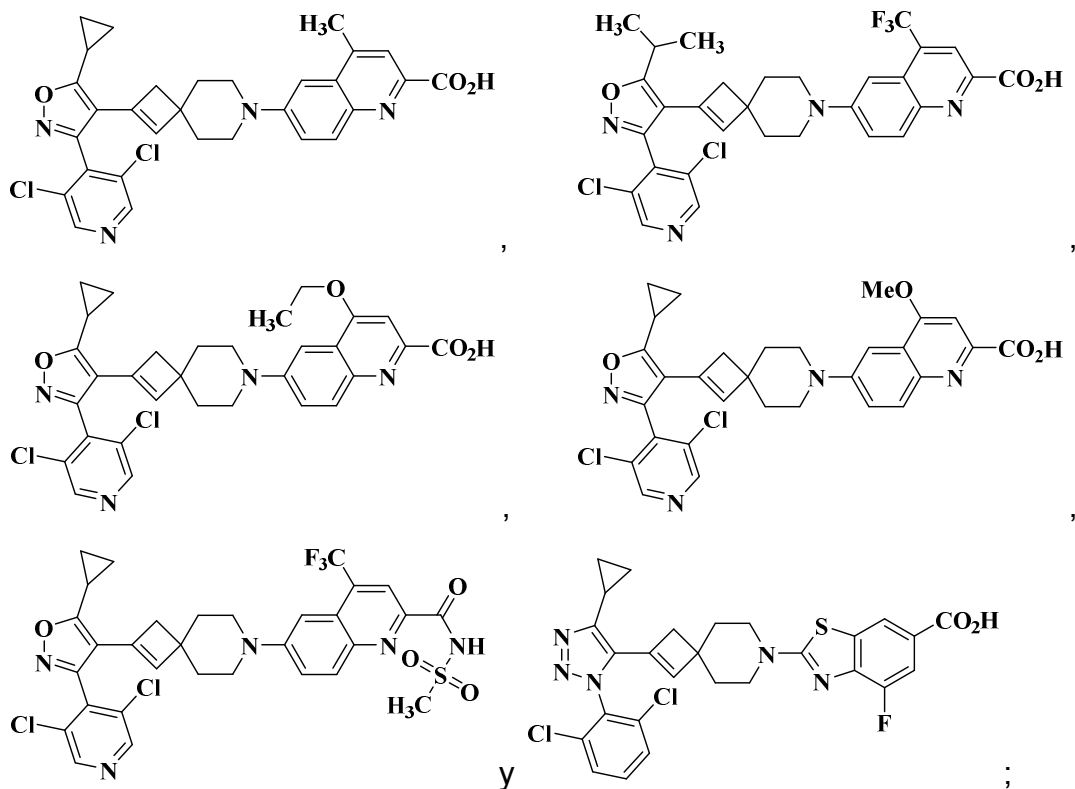
5





En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:





o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 5000 nM, con el uso del ensayo indicador de Gal4-luciferasa/FXR humano transitorio; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 1000 nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 500 nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 200 nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 100 nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} de FXR ≤ 50 nM.

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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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
30 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.

- 5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad, el trastorno o la 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
10 presente invención y/o al menos un tipo de agente terapéutico diferente.

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
15 sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección asociados a la disfunción de FXR incluyen fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, metabólicos o colestásicos.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se asocia
20 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, tales como cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer incluye crecimiento tumoral sólido o neoplasia. En otras
25 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, de cerebro, de mama, del sistema nervioso central, de cuello uterino, de colon, de endometrio, de esófago, genital, del tracto genitourinario, de cabeza, de laringe, de pulmón,
30 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 de 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 TGF β (por ejemplo, galunisertib), inhibidores de la síntesis de TGF β (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- $\alpha\beta 6$ humanizado (por ejemplo, 3G9), pentraxin-2 recombinante humana, amiloide P sérica humana recombinante, anticuerpo humano recombinante contra TGF β -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]-9H-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, Sar⁹, Met(O₂)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 β 2 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 incluyen, entre otros, agonistas del 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, pioglitazona 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 caspasa (por ejemplo, emricasán), inhibidores de NOX4 (por ejemplo, GKT137831), inhibidor de MGAT2 (por ejemplo, BMS-963272), inhibidores de la integrina α V (por ejemplo, abituzumab) y conjugados de ácido biliar/ácido graso (por ejemplo, Aramchol). Los agonistas de FXR de diversas formas de realización de la presente invención se pueden usar también en combinación con uno o más agentes terapéuticos, tales como 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, tielukast, montelukast), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozín, remogliflozín), agonistas del receptor de 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, halofugenona), 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, preferentemente, 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 vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con
5 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 vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico
10 incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos 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
15 del oficio de nivel medio. Las descripciones de vehículos 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
20 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,
25 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
30 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 vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires 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.º 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.

- 5 La presente invención incluye 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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.
- 25 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
- 30 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 agonistas de FXR. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran la actividad del agonista 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 de 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 ítem 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, un frasco, 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, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), envases flexibles 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 lo 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 (neutra) o en forma de sal. 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 redistribuyen 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) y (IIb), o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquilenos" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Mientras que "alquilo" indica un radical alifático saturado monovalente (tal como etilo), "alquilenos" indica un radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "C₁ a C₁₀

alquilo" o "C₁₋₁₀ alquilo" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquilo. "C₁ a C₁₀ alquilenos" o "C₁₋₁₀ alquilenos" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquilenos. Además, por ejemplo, "C₁ a C₆ alquilo" o "C₁₋₆ alquilo" indica un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "C₁ a C₆ alquilenos" o "C₁₋₆ alquilenos" indica un alquilenos 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 "C₀ alquilo" o "C₀ alquilenos", 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, -OCH₃, etc.), un alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). 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, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), un alquilaminoalquilo (por

ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.) o un tioalquiléter (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$). 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, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$). 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. El grupo A C₁-C₆ 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, "C₂ a C₆ alquenilo" o "C₂₋₆ alquenilo" (o alquenileno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ 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, "C₂ a C₆ alquinilo" o "C₂₋₆ alquinilo" (o alquinileno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ 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 sp³, 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
5 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, -NO₂, -NH₂,
10 -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)CH₃, -SCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H, y -CO₂CH₃. “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
15 ligados a un átomo de oxígeno. “C₁ a C₆ alcoxi” o “C₁₋₆ alcoxi” (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ 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
20 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)-. “C₁ a C₆
25 alquilcarbonilo” (o alquilcarbonilo) incluye grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ 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',
30 mientras que la sulfonamida puede estar representada por -S(O)₂NR^cR^d. R' es C₁ a C₆ 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”.

- 5 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
10 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
15 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 $N(R^{c1}R^{c2})$ -alquilen-. “ C_1 a C_6 ” o “ C_{1-6} aminoalquilo” (o
20 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
25 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,
30 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, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

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, "C₁ a C₆ haloalcoxi" o "C₁₋₆ haloalcoxi" incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. Otros ejemplos de haloalcoxi también incluyen "fluoroalcoxi", que representa un grupo fluoroalquilo como se definió anteriormente con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. 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, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como polifluoroalcoxi, por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, o $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

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).- "C₁ a C₆ hidroxialquilo" (o hidroxialquilo) incluye grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ hidroxialquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "C₃ a C₇ cicloalquilo" o "C₃₋₇ cicloalquilo" incluyen grupos C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇ 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".

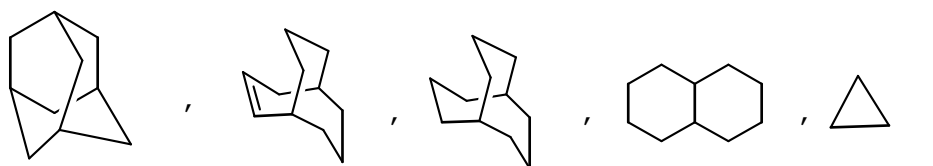
El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "C₃ a C₇ cicloheteroalquilo" o "C₃₋₇ cicloheteroalquilo" incluyen grupos C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇ cicloheteroalquilo. Los grupos cicloheteroalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinometilo, piperazinometilo, morfolinometilo, piridinometilo, 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, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino.

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 cicloalqueno. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalín), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo (tetralín). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Un anillo en 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.

- 5 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
10 forman anillos, preferentemente 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,



- 15 cualquiera de esos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, 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
20 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
25 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, antraceno y fenantrano. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en

5 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, "C₆ o C₁₀ arilo" o "C₆₋₁₀ arilo" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario, "arilo", "C₆ o C₁₀ arilo", "C₆₋₁₀ arilo"

10 o "residuo aromático" pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, seleccionados de -OH, -OCH₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H, y -CO₂CH₃.

15 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 y tricíclico) estable que está saturado, o parcialmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados

20 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

25 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

30 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, azetidino, piperazino, piperidino, piperidono, piperono, pirano, morfolino, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroquinolino, morfolino, 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-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolino, 2,3-dihidro-benzofurano, cromano, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolino.

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en 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.

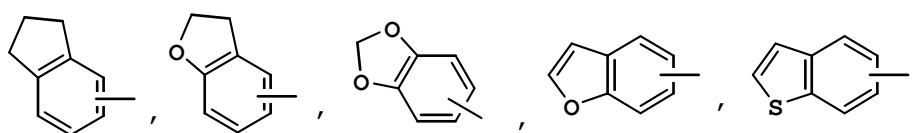
10 Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" significa hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos) estables que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomos, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 15 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 20 p es 0, 1 o 2).

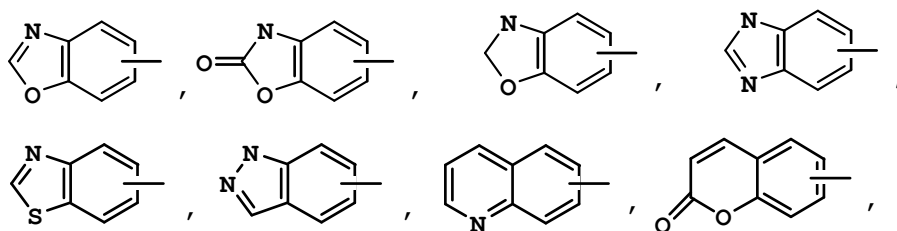
Los ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, 25 cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, 30

metilendioxfenilo, 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, fenoxatiano, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-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, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, 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, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinito, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinito, arilsulfinitalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo establecidos en la presente.

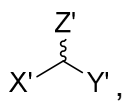
Cuando cualquiera de los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, la cantidad de átomos de carbono y miembros del anillo es la misma que la que se definió en los términos en sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, 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, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo 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

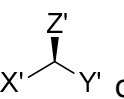
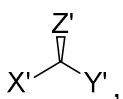
miembros, etc.

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 está unido a una porción enlace doble (tal como C=C o C=N), incluye isómeros geométricos *cis* o *trans* (o *E* y *Z*) o una mezcla de estos.

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, los términos “piridinilo” o “piridilo” significan 2-, 3- o 4-piridinilo, 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 al 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, alquilenos, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, y heterociclilo, significa alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilenos, 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.

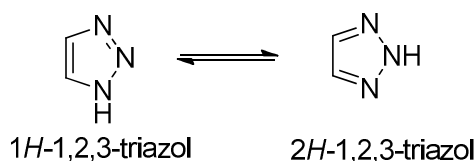
Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por ello, se

considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→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:



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 en donde el compuesto de origen es modificado 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
5 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
10 acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación 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
15 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
20 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 (C₁-C₄) alquilo o
25 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
30 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.
- 10 Las sales preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo básico incluyen monohidrocloreto, hidrosulfato, 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.
- 15 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.
- 20
- 25
- 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
- 30

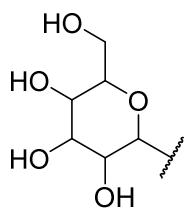
- C₁ a C₆ alquilo, C₁ a C₆ alquilbencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆ alcanoiilo-C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), C₁ a C₆ alcoxicarboniloxi-C₁ a C₆ alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetil o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, 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:
- 15 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);
- 20 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).
- 30 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el

mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (símbolo D o ^2H) y tritio (símbolo T o ^3H). 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, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ ni $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

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" significa un radical libre monovalente o porción sustituyente, obtenida mediante 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, “μ” 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, “¹H” 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 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, “μ” 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, “¹H” 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.

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

Me	metilo
Et	Etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	di- <i>ter</i> -butil dicarbonato
ACN	acetonitrilo
AcOH o HOAc	ácido acético

AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>ter</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
DMP o periodinano de Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
cADN	ADN complementario

Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
(<i>S,S</i>)- EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfin)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilouronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	hexanos
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente

LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metansulfonilo
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PPTS	p-toluensulfonato de piridinio
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PtO ₂	óxido de platino

Rt	temperatura ambiente
RuPhos-Pd-G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	ácido propanfosfónico anhidro
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
pTsOH	ácido p-toluensulfónico
TsCl	cloruro de p-tolunsulfonilo

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).

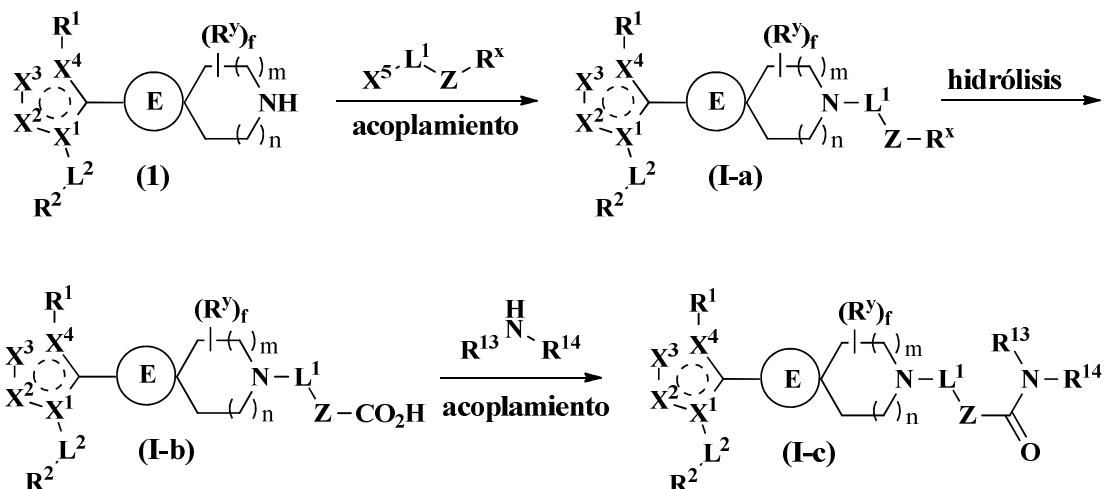
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los 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 (II), la Fórmula (III), 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 13.

5

ESQUEMA 1



El Esquema 1 describe un método para preparar compuestos de las Fórmulas I-a, I-b y I-c, un subconjunto de la Fórmula I. El Intermediario 1 se puede convertir en productos I-a mediante el acoplamiento con X⁵-L¹-Z-R^x (X⁵ es un halógeno, triflato u otro grupo saliente adecuado, y está disponible en el comercio o se puede preparar fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) en condiciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. En los ejemplos donde L¹ representa un enlace covalente, los productos I-a se pueden obtener mediante una variedad de reacciones formadoras de enlaces C-N entre el Intermediario 1 y un haluro de arilo, triflato o equivalente adecuados. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por Pd, acoplamiento de Ullmann mediado por Cu, aminación mediada por Ni o sustitución nucleófila aromática (S_NAr). De manera alternativa, el acoplamiento Chan-Evans-Lam catalizado por Cu se puede usar con un componente de acoplamiento de éster o ácido borónico. En cada caso, puede ser necesaria la optimización de variables tales como catalizador, ligando, solvente, base, aditivos y temperatura. En otros ejemplos, L¹ representa un ligador, tal como CO o SO₂, entre otros. En tales ejemplos, los productos I-a se

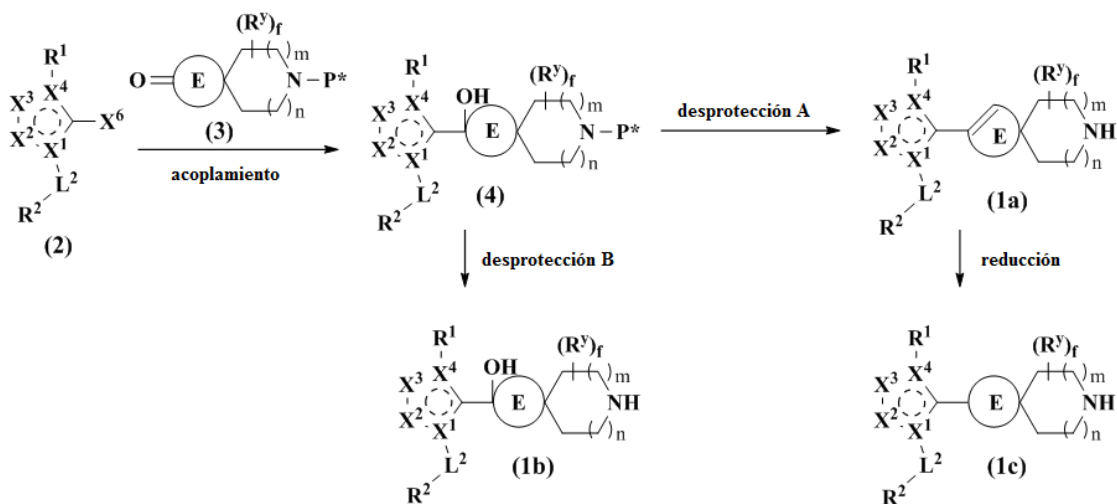
10

15

20

pueden obtener mediante el acoplamiento del Intermediario 1 con un ácido carboxílico adecuado usando reactivos de acoplamiento, tales como T3P, EDC, DCC o CDI, entre otros, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, base de Hunig o piridina, con o sin aditivos, tales como HOBT o DMAP, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, acetato de etilo, DMF o THF. En algunos ejemplos, los cloruros de ácido carboxílico o cloruros de sulfonilo se pueden hacer reaccionar con el Intermediario 1 a fin de obtener I-a mediante agitación en un solvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hunig. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas, que incluyen la temperatura, pueden requerir una optimización que será evidente para una persona del oficio de nivel medio. Si I-a contiene un éster o nitrilo, se puede hidrolizar para obtener el ácido carboxílico I-b correspondiente en condiciones tales como, entre otras, el tratamiento de I-a con NaOH o LiOH en solventes que consisten en MeOH, THF y agua a una temperatura adecuada para permitir la hidrólisis. La hidrólisis mediada por ácido de ésteres particulares, tales como un *ter*-butil éster, puede ser necesaria en algunos casos para obtener I-b. Los Ejemplos I-c se pueden obtener mediante el acoplamiento de I-b con $R^{13}-NH-R^{14}$ utilizando reactivos de acoplamiento tales como T3P, EDC, DCC o CDI, entre otros, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, base de Hunig o piridina, con o sin aditivos, tales como HOBT o DMAP, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, acetato de etilo, DMF o THF. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener I-c, que incluyen temperatura y concentración, pueden requerir optimización.

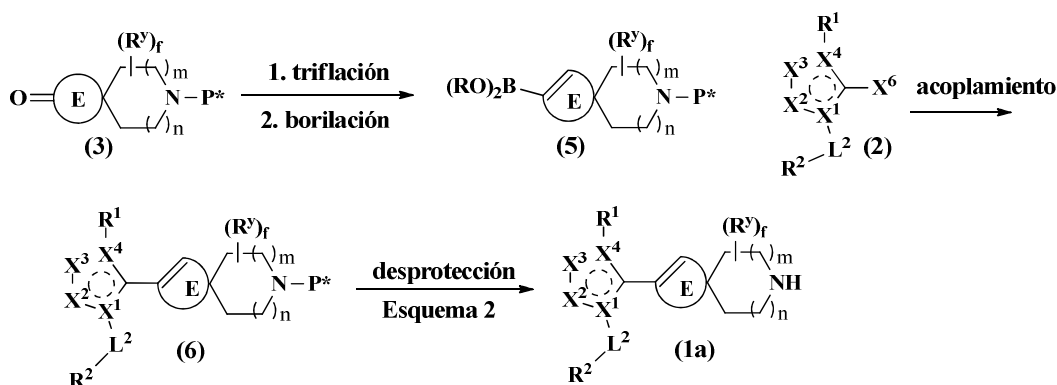
ESQUEMA 2



El Esquema 2 describe un método para la preparación de los Intermediarios 1a, 1b y 1c, un subconjunto del Intermediario 1. El acoplamiento de Intermediarios 2, en donde X^6 es Cl, Br o I, y cetonas 3 se puede lograr mediante diversas condiciones, tales como formación de Grignard de arilo, litio de arilo, zinc de arilo u otras especies de metal de arilo de 2 con la adición posterior de la cetona 3 para obtener productos de alcoholes terciarios 4. Las cetonas 3 están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Si se usan condiciones adecuadamente ácidas (es decir, HCl, TFA) durante la eliminación del grupo protector de amino, por ejemplo, en donde $P^* = \text{Boc}$, se pueden obtener alquenos 1a como aislado primario (desprotección A). En otros casos donde $P^* = \text{Boc}$, el hidroxilo se puede retener para obtener Intermediarios 1b, si se usan condiciones de dilución o levemente ácidas, tales como TFA en DCM (desprotección B). Asimismo, si $P^* = \text{Cbz}$, se puede utilizar hidrogenación mediada por paladio sobre carbón para eliminar el grupo protector sin eliminación del hidroxilo para obtener 1b (desprotección B). Los Intermediarios 1a de alqueno se pueden reducir en condiciones tales como, entre otras, exceso de trietilsilano calentado en TFA como solvente para obtener Intermediarios 1c. Si se requieren grupos protectores alternativos para la compatibilidad del grupo funcional, entonces se pueden eliminar mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio. Se pueden encontrar métodos adicionales para la eliminación del grupo protector

en Greene, T. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 2006 y las referencias citadas en este.

ESQUEMA 3



El Esquema 3 describe un método alternativo para la síntesis del Intermediario 1a.

Las cetonas 3 se pueden convertir en el ácido borónico o éster correspondiente

en dos etapas que consisten en la formación de triflato de enol y la posterior borilación de Miyaura. La formación de triflato se puede lograr mediante tratamiento de 3 con una base, tal como LiHMDS, a baja temperatura en THF y luego adición de reactivo de Comins u otra fuente donante de triflato adecuada.

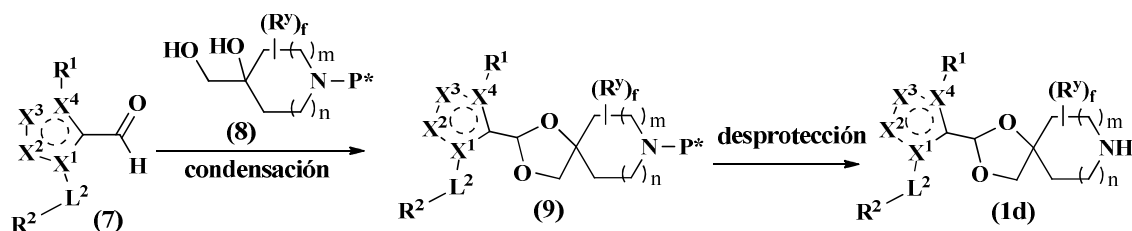
Las condiciones adecuadas para la borilación de Miyaura incluyen, entre otras, calentar el triflato intermediario con bis(pinacolato)diboro (B_2Pin_2), acetato de potasio y un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2(dppf)_2$, en un solvente adecuado, tal como THF o dioxano. El Intermediario 2 de haluro de heteroarilo

se puede someter a acoplamiento de Suzuki con ácido borónico o éster borónico 5 para obtener alqueno 6. Las condiciones típicas para el acoplamiento de Suzuki

incluyen, entre otras, calentar los Intermediarios 2 y 5 junto con un catalizador de paladio, un ligando y una base a una temperatura adecuada en un solvente desoxigenado o una mezcla de solventes. Las condiciones específicas incluyen, entre otras, Pd(OAc)₂, DPEPhos, K₃PO₄ en dioxano/agua a 90 °C. En cada caso,

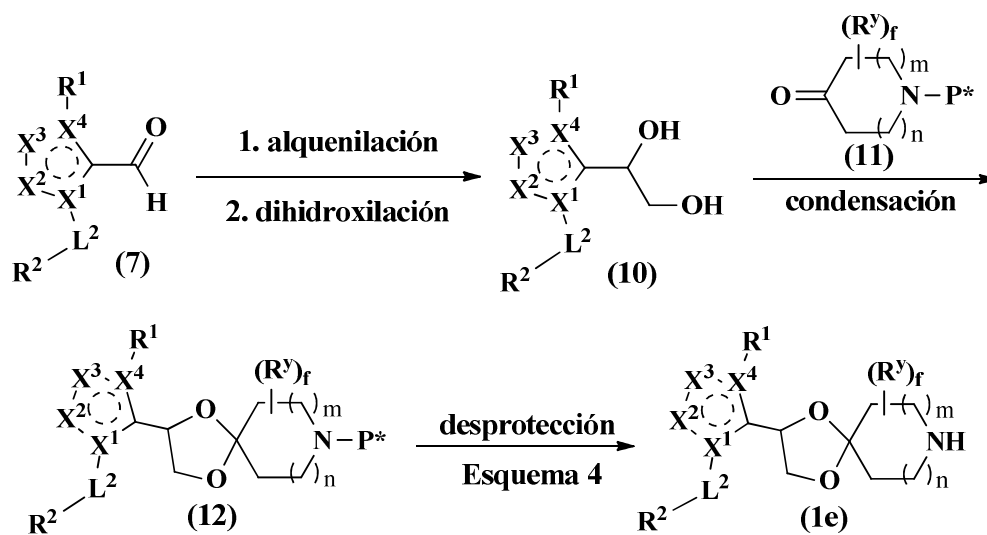
las condiciones específicas utilizadas para obtener 6, que incluyen estequiometría, fuente de paladio, ligando, base, solvente, temperatura y concentración, pueden requerir optimización independiente. La eliminación del grupo protector P* se puede lograr como se describe en el Esquema 2 para obtener el Intermediario 1a.

ESQUEMA 4



El Esquema 4 describe un método para preparar el Intermediario 1d, un subconjunto del Intermediario 1. El Intermediario 7 se puede someter a condensación con diol 8 (disponible en el comercio o que se prepara fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) en condiciones de deshidratación levemente ácidas para obtener el acetal 9. Las condiciones para la conversión de 7 en 9 incluyen, entre otras, el reflujo de 7 y 8 en un solvente, tal como tolueno, en presencia de tamices moleculares 4Å y *p*-TSA catalítico. En la eliminación del grupo protector P* en casos donde P* = Boc, se pueden utilizar condiciones de dilución o levemente ácidas, tales como TFA en DCM, para retener el acetal. Si se requieren grupos protectores alternativos para la compatibilidad del grupo funcional, entonces se pueden eliminar mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio. Se pueden encontrar métodos adicionales para la eliminación del grupo protector en Greene, T. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 2006 y las referencias citadas en este.

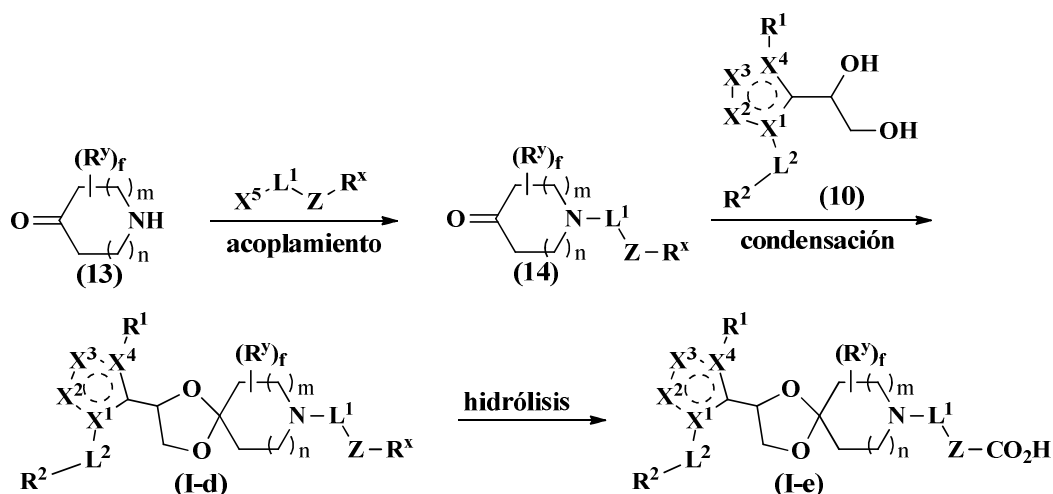
ESQUEMA 5



El Esquema 5 describe un método para preparar el Intermediario 1e, un subconjunto

del Intermediario 1. El intermediario aldehído 7 se puede convertir en diol 10 en dos etapas que comprenden alquenilación y dihidroxilación. La etapa de alquenilación se puede lograr con un reactivo, tal como bromuro de metil trifenilfosfonio, y una base adecuada, tal como KO^tBu o NaHMDS, entre otras, en un solvente adecuado, tal como THF. Someter el alqueno resultante a condiciones como OsO₄ y NMO, entre otras, en un solvente adecuado proporciona el diol 10. La condensación de 10 con cetona 11 (disponible en el comercio o preparada fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio), en condiciones tales como *p*-TSA catalítico en tolueno a reflujo con un agente de secado, tal como tamices moleculares 4Å permite obtener el cetol 12. La eliminación del grupo protector P* para obtener el Intermediario 1e se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 4.

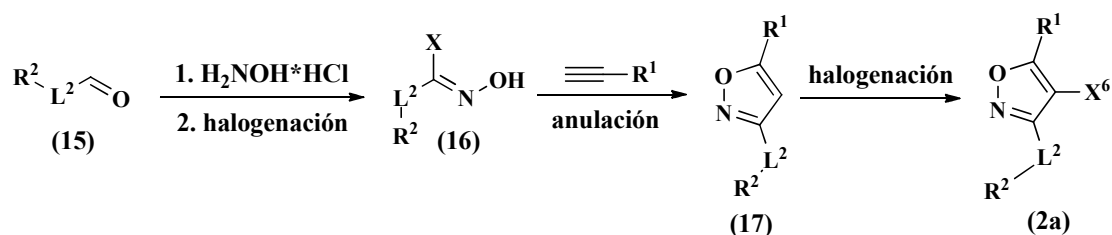
ESQUEMA 6



De manera alternativa, el Esquema 6 describe un método para la preparación de los compuestos I-d y I-e, un subconjunto de la Fórmula I. El Intermediario 14 se puede obtener mediante diversas reacciones de acoplamiento entre la amino cetona 13 (disponible en el comercio o preparada fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) y un haluro de arilo, triflato o $X^5-L^1-Z-R^x$ equivalente adecuados, en donde X^5 representa el haluro o triflato. Algunos ejemplos de tales reacciones de acoplamiento incluyen, entre otros, reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por Pd, acoplamiento de Ullmann mediado por Cu, aminación mediada por Ni o sustitución nucleófila aromática

(S_NAr) para obtener el Intermediario 14. La condensación posterior entre la cetona 14 y el diol 10 (Esquema 5) en condiciones que incluyen mezclar los reactivos en presencia de un catalizador ácido, tal como *p*-TSA, en un solvente, tal como DCE, puede proporcionar los productos I-d. Si los productos I-d contienen un éster o nitrilo, se pueden hidrolizar para obtener el ácido carboxílico I-e correspondiente en condiciones tales como, entre otras, el tratamiento de I-d con NaOH o LiOH en solventes que consisten en MeOH, THF y agua a una temperatura adecuada para permitir la hidrólisis. La hidrólisis mediada por ácido de ésteres particulares, tales como un *ter*-butil éster, puede ser necesaria en algunos casos para obtener I-e.

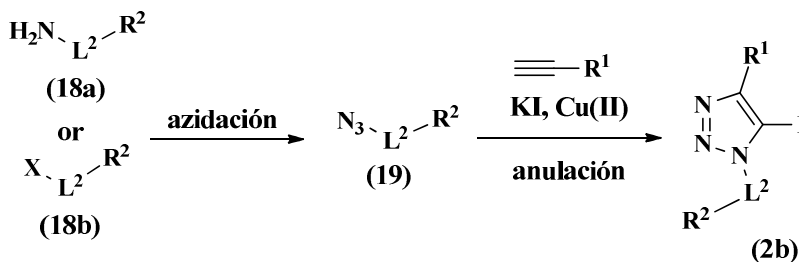
ESQUEMA 7



El Esquema 7 describe un método para preparar el Intermediario 2a, un subconjunto del Intermediario 2. Los aldehídos 15 (disponibles en el comercio o preparados fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) se pueden condensar con hidroxilamina clorhidrato en diversas condiciones que incluyen, entre otras, agitar ambos reactivos en piridina a temperatura ambiente, o calentar suavemente los reactivos en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o acetato de sodio, en un solvente adecuado, tal como etanol. Las oximas resultantes se pueden convertir en los haluros de hidroximoílo 16 correspondientes mediante halogenación por reactivos tales como NCS o NBS, entre otros, en un solvente adecuado, tal como DMF. Los haluros de hidroximoílo 16 se someten a anulación con alquinos terminales (disponibles en el comercio o preparados fácilmente por una persona del oficio de nivel medio) en condiciones tales como, entre otras, trietilamina en diclorometano, a temperatura ambiente para obtener isoxazoles 3,5-sustituídos 17. La posición 4 del isoxazol se puede halogenar mediante reactivos, tales como NBS o NCS, entre otros, en un solvente adecuado, tal como DMF, para obtener

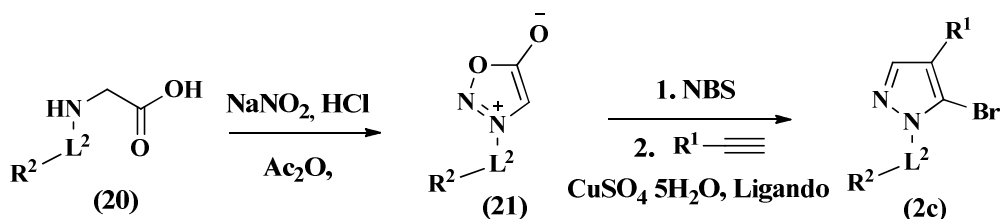
Intermediarios 2a de isoxazol 3,4,5-sustituídos.

ESQUEMA 8



El Esquema 8 describe un método para preparar el Intermediario 2b, un subconjunto del Intermediario 2. La síntesis puede comenzar con la azidación de amina 18a (disponible en el comercio o preparada fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio), en condiciones tales como, entre otras, tratamiento con nitrito de sodio en medio ácido (H₂O/TFA), y luego la adición de azida de sodio en un solvente adecuado a una temperatura adecuada para obtener la azida 19. De manera alternativa, la azida 19 se puede obtener mediante la reacción de haluro 18b (disponible en el comercio o preparado fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) con una sal de azida, tal como azida de sodio, en una mezcla de DMSO/agua a una temperatura adecuada. La azida resultante 19 se puede anular con un alquino terminal disponible en el comercio para obtener el Intermediario 2b de iodotriazol, en condiciones tales como, entre otras, perclorato de cobre (II), yoduro de potasio y DBU en THF a temperatura ambiente.

ESQUEMA 9

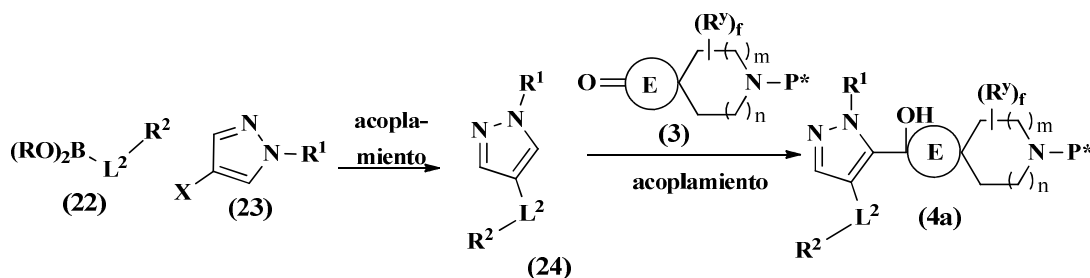


El Esquema 9 describe un método para preparar el Intermediario 2c, un subconjunto del Intermediario 2. Las glicinas n-sustituídas 20 disponibles en el comercio o preparadas fácilmente proporcionan sidnonas 21 cuando se tratan con nitrito de sodio, HCl y anhídrido acético en condiciones que se pueden encontrar en Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 8840. Las sidnonas 21

se pueden convertir en Intermediarios 2c de pirazol en un proceso de dos etapas que implica brominación con NBS y luego cicloadición catalizada por cobre con un alquino como se describe en Decuypere, E.; Specklin, S.; Gabillet, S.; Audisio, D.; Liu, H.; Plougastel, L.; Kolodych S.; Taran, F. *Org. Lett.* 2015, 17, 362.

5

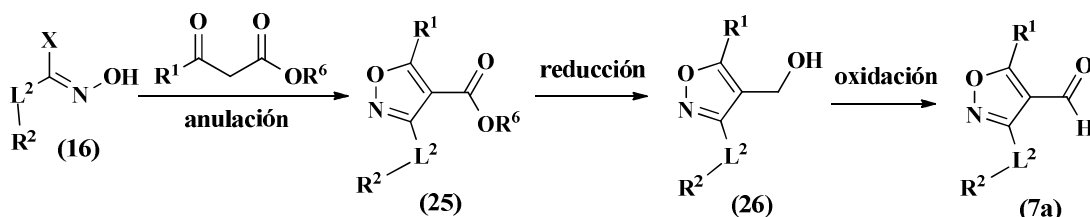
ESQUEMA 10



El Esquema 10 describe un método para preparar el Intermediario 4a, un subconjunto del Intermediario 4. Un ácido borónico o éster 22 adecuadamente sustituido (disponible en el comercio o preparado fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) y un pirazol 23 que tiene un halógeno adecuadamente reactivo o un equivalente X (disponible en el comercio o preparado fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) se pueden acoplar mediante la reacción de Suzuki catalizada por Pd para obtener el Intermediario 24. Las condiciones típicas para el acoplamiento de Suzuki incluyen, entre otras, calentar los reactivos 22 y 23 junto con un catalizador de paladio, un ligando y una base a una temperatura adecuada en un solvente desoxigenado o una mezcla de solventes. Las condiciones específicas incluyen, entre otras, PdCl₂(dppf)₂, Na₂CO₃ en THF/agua a 120 °C. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener 24, que incluyen estequiometría, fuente de paladio, ligando, base, solvente, temperatura y concentración, pueden requerir optimización independiente. Los componentes de acoplamiento 22 y 23 están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio. El Intermediario 24 se puede desprotonar en la posición 5 del pirazol mediante una base lo suficientemente fuerte, tal como *n*-BuLi o LDA, entre otras, en un solvente adecuado, tal como THF o Et₂O. El anión resultante de la desprotonación de 24 puede quedar atrapado *in situ* con una cetona 3 para

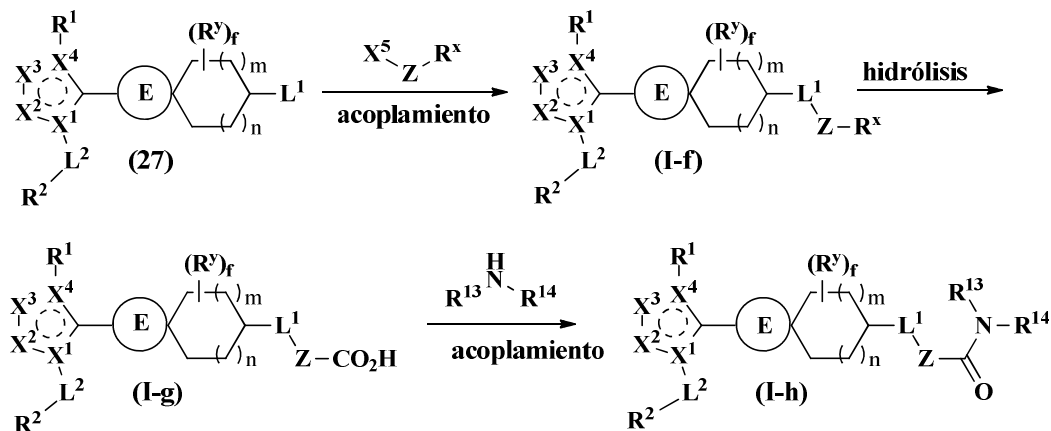
obtener el Intermediario 2a.

ESQUEMA 11



El Esquema 11 describe un método para preparar el Intermediario 7a, un subconjunto del Intermediario 7. Los haluros de hidroximoilo 16 (preparación descrita en el Esquema 6) se pueden hacer reaccionar con β -cetoésteres (disponibles en el comercio o preparados fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) en presencia de trietilamina u otra base adecuada en un solvente, tal como DCM, entre otros, para obtener ésteres de isoxazol 3,4,5-sustituídos 25. La reducción del éster se puede lograr mediante varios reactivos, que incluyen LiAlH_4 , DIBAL-H o LiBH_4 , entre otros, en un solvente adecuado. El hidroxilo de isoxazol 26 resultante se puede convertir en Intermediarios 7a de aldehído en condiciones oxidativas que incluyen, entre otras, oxidación de PCC, oxidación de Dess-Martin, oxidación de Swern, oxidación de Ley en un solvente adecuado, tal como DCM o DCE, entre otros.

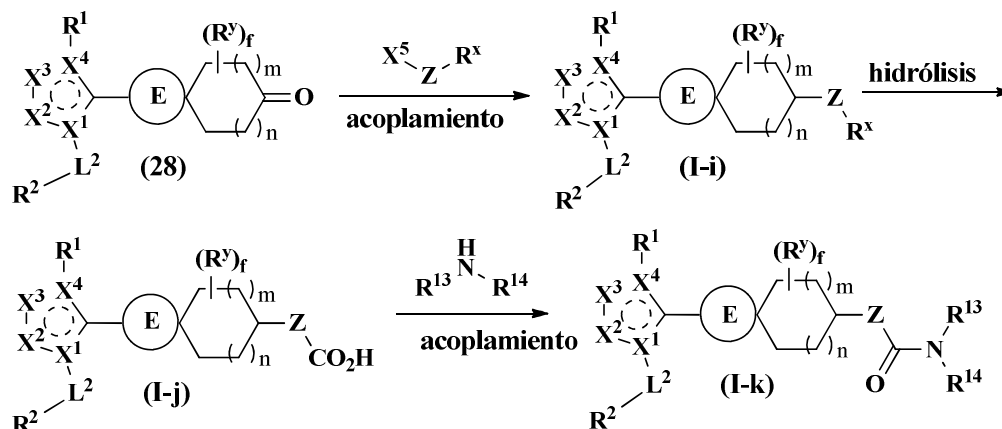
ESQUEMA 12



El Esquema 12 describe un método para preparar los compuestos I-f, I-g, I-h, un subconjunto de la Fórmula I. En algunos ejemplos, L^1 representa un átomo ligador, tal como O o N, entre otros, y se pueden obtener productos I-f mediante el acoplamiento de Intermediario 27 con $\text{X}^5\text{-Z-R}^x$ (X^5 representa un haluro o

triflato) en condiciones que incluyen, entre otras, sustitución nucleófila aromática (S_NAr), arilación mediada por metales de transición (es decir, Pd, Cu, Ni), acoplamiento de Mitsunobu, aminación reductora o alquilación. Si I-f contiene un éster o nitrilo, se puede hidrolizar para obtener el ácido carboxílico I-g correspondiente en condiciones tales como, entre otras, el tratamiento con NaOH o LiOH en solventes que consisten en MeOH, THF y agua a una temperatura adecuada para permitir la hidrólisis. La hidrólisis mediada por ácido de ésteres particulares, tales como un *ter*-butil éster, puede ser necesaria en algunos casos para obtener I-g. Los Ejemplos I-h se pueden obtener mediante el acoplamiento de I-g con $R^{13}-NH-R^{14}$ utilizando reactivos de acoplamiento tales como T3P, EDC, DCC o CDI, entre otros, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, base de Hunig o piridina, con o sin aditivos, tales como HOBT o DMAP, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, acetato de etilo, DMF o THF. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener I-f, I-g y I-h, que incluyen temperatura y concentración, pueden requerir optimización.

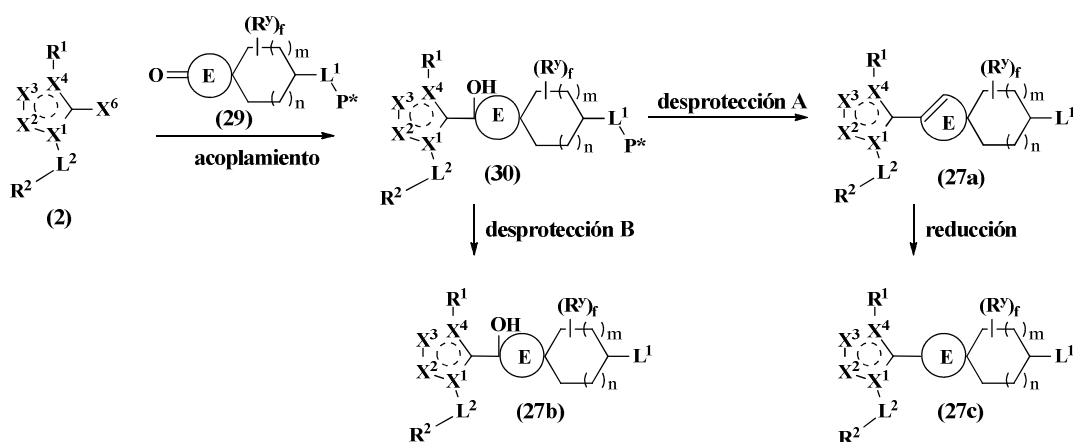
ESQUEMA 13



El Esquema 13 describe un método para preparar los compuestos I-i, I-j, I-k, un subconjunto de la Fórmula I. Los productos I-i se pueden obtener mediante acoplamiento del Intermediario 28 con X^5-Z-R^x (X^5 representa un haluro o triflato) en condiciones que incluyen formación del Grignard de arilo, litio de arilo, zinc de arilo u otras especies de metales de arilo de X^5-Z-R^x con la posterior adición a 28. Si I-i contiene un éster o nitrilo, se puede hidrolizar para obtener el ácido carboxílico I-j correspondiente en condiciones tales como, entre otras, el

tratamiento con NaOH o LiOH en solventes que consisten en MeOH, THF y agua a una temperatura adecuada para permitir la hidrólisis. La hidrólisis mediada por ácido de ésteres particulares, tales como un *ter*-butil éster, puede ser necesaria en algunos casos para obtener I-j. Los Ejemplos I-k se pueden obtener mediante el acoplamiento de I-j con R¹³-NH-R¹⁵ utilizando reactivos de acoplamiento tales como T3P, EDC, DCC o CDI, entre otros, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, base de Hunig o piridina, con o sin aditivos, tales como HOBT o DMAP, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, acetato de etilo, DMF o THF. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener I-i, I-j y I-k, que incluyen temperatura y concentración, pueden requerir optimización.

ESQUEMA 14



El Esquema 14 describe un método para la preparación de los Intermediarios 27a, 27b y 27c, un subconjunto del Intermediario 27. El acoplamiento del Intermediario 2 de haluro de heteroarilo y cetona 29 (disponible en el comercio o preparada fácilmente mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio) se puede lograr mediante diversas condiciones, tales como formación de Grignard de arilo, litio de arilo, zinc de arilo u otras especies de metal de arilo de 2 con la adición posterior de la cetona 29 para obtener productos de alcoholes terciarios 30. Si se usan condiciones adecuadamente ácidas (es decir, HCl, TFA) durante la eliminación del grupo protector de amino, por ejemplo, en donde P* = Boc, se pueden obtener alquenos 27a como aislado primario (desprotección A). En otros casos donde P* = Boc, el hidroxilo se puede retener para obtener

Intermediarios 27b, si se usan condiciones de dilución o levemente ácidas, tales como TFA en DCM. Asimismo, si $P^* = \text{Cbz}$, se puede utilizar hidrogenación mediada por paladio sobre carbón para eliminar el grupo protector sin eliminación del hidroxilo para obtener 27b. Los Intermediarios 27a de alqueno se pueden reducir en condiciones tales como, entre otras, exceso de trietilsilano calentado en TFA como solvente para obtener Intermediarios 27c. Si se requieren grupos protectores alternativos para la compatibilidad del grupo funcional, entonces se pueden eliminar mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio. Se pueden encontrar métodos adicionales para la eliminación del grupo protector en Greene, T. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 2006 y las referencias citadas en este.

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.

Métodos de HPLC/MS y HPLC preparativa/analítica que se usan en la caracterización o purificación de los ejemplos

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

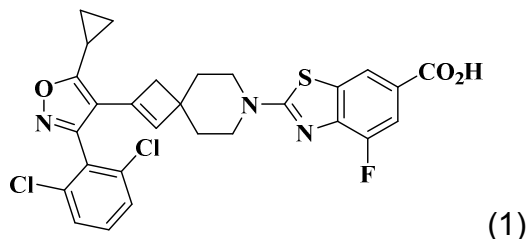
la resonancia del solvente como estándar interno. En general, los datos espectrales de ¹H RMN se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, br s = singulete amplio, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuarteto, sep = septeto, m = multiplete, app = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

El término “HPLC” se refiere a un instrumento de cromatografía de líquidos de alta resolución de Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

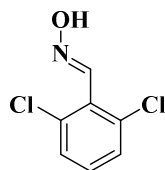
Método general A

EJEMPLO 1

- 10 Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

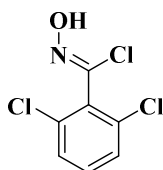


Etapla 1. Oxima de 2,6-diclorobenzaldehído



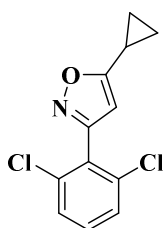
- 15 Se agregó hidroxilamina clorhidrato (6,6 g, 95 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2,6-diclorobenzaldehído (11,1 g, 63,4 mmol) en piridina (31,7 ml) para obtener una leve exotermia. Después de 10 minutos, el exceso de piridina se retiró al vacío, y el residuo se dividió en Et₂O y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con varias porciones pequeñas de Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener una oxima de 2,6-diclorobenzaldehído (12,4 g, 65,3 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H).
- 20
- 25

Etapa 2. Cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxibencimidóilo



La oxima de 2,6-diclorobenzaldehído (12,0 g, 63,1 mmol) se disolvió en DMF (45,9 ml) y se calentó hasta 40 °C. NCS (10,1 g, 76,0 mmol) disuelta en DMF (38,3 ml) luego se agregó a una solución caliente en un lapso de aproximadamente 3 minutos. Después de agitar durante la noche a 40 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se recolectó y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-50 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 120 g) para obtener cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxibencimidóilo (13,3 g, 59,3 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H).

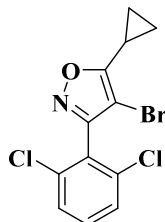
Etapa 3. 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



Se agregó ciclopropilacetileno (2,8 ml, 33,4 mmol), y luego, Et₃N (3,7 ml, 26,7 mmol) a una solución a temperatura ambiente de cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxibencimidóilo (5,0 g, 22,3 mmol) en DCM (111 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró en SiO₂ para purificación. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-45 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 120 g) para obtener 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (4,8 g, 18,9 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.28

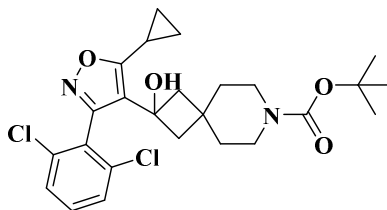
(m, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.13 (tt, $J=8.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.16-1.07 (m, 4H).

Etapla 4. 4-bromo-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



Se agregó N-bromosuccinimida (0,81 g, 4,6 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0,93 g, 3,7 mmol) en DMF (14,6 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Después de calentarse durante la noche, se agregó N-bromosuccinimida adicional (0,81 g, 4,6 mmol), y el calentamiento continuó. Después de calentarse durante 24 horas adicionales la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en aproximadamente 100 ml de agua helada. El sólido resultante se recolectó mediante filtración por succión y se secó en alto vacío para obtener 4-bromo-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol (1,14 g, 3,42 mmol, 94 % de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.36 (m, 3H), 2.19 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H).

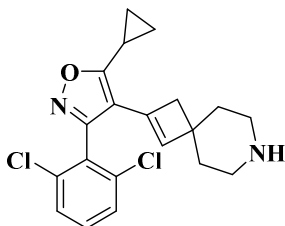
Etapla 5. *Ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



Se agregó lentamente *n*-butil litio (8,1 ml, 20,3 mmol) a una solución a -78 °C de 4-bromo-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (5,4 g, 16,2 mmol) en THF (64,9 ml) para obtener una solución de color marrón claro. Después de 10 minutos, se agregó *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (3,9 g, 16,2 mmol) como una solución en 3 ml de THF. La temperatura se mantuvo a -78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fría se inactivó con la adición lenta de 5 ml de metanol y se concentró luego en SiO_2 para purificación mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-80 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 120 g) para obtener

ter-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (5,4 g, 10,9 mmol, 67 % de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.70 (br d, *J*=1.4 Hz, 2H), 1.46 (br t, *J*=3.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 8H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).

Etapas 6. 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol



Se agregó ácido trifluoroacético (8,6 ml, 111,0 mmol) a un matraz que contenía *ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (5,5 g, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el exceso de TFA se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con K₂CO₃ acuoso saturado y luego salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse para obtener 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (4,2 g, 11,2 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43-8.24 (m, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.27-1.11 (m, 4H).

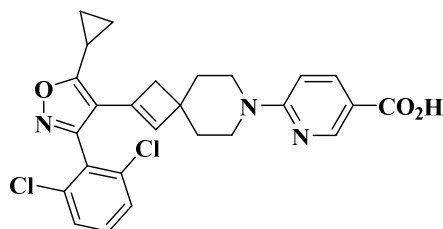
Ejemplo 1. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

Se agregaron carbonato de cesio (0,1 g, 0,33 mmol) y etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (60,8 mg, 0,20 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (50 mg, 0,13 mmol) en DMA (0,38 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. Después de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con THF (1,0 ml), agua (0,2 ml) y MeOH (0,1 ml). Se agregó

hidróxido de litio monohidrato (0,02 g, 0,40 mmol) a la mezcla, y el recipiente de
 reacción se selló y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción se
 inactivó luego con la adición de 0,5 ml de HCl 1,0 N. La mezcla resultante se
 cargó en una almohadilla de Celite en un cartucho de carga seca Isco para
 5 purificación mediante cromatografía flash de fase inversa C-18 (10-100 % de B
 en A, A = 10:90:0,1 MeCN:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA, gradiente
 lineal de 18 min, columna Gold C-18 Isco de 50 g), las fracciones deseadas se
 combinaron y se concentraron para obtener ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-
 diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-
 10 carboxílico (69 mg, 0,1 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido de color
 tostado. MS (ESI) *m/z*: 570.6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J*=1.5
 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.1, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.78
 (s, 1H), 3.78 (dt, *J*=13.1, 5.1 Hz, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (tt,
J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H); FXR
 15 EC₅₀ = 7 nM; ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): Cyp7a1 = -99 %, Fgf15 = +18x;
 (30 mg/kg, a las 6 h): Cyp7a1 = -99 %, Fgf15 = +31x.

EJEMPLO 2

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-
 il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

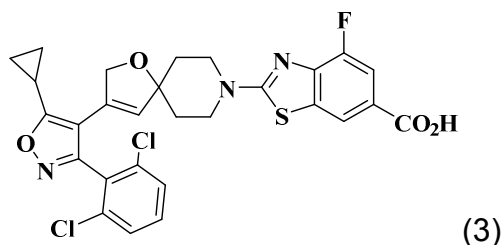


(2)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para
 la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-
 fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) *m/z*:
 496.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd,
 25 *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=9.2 Hz, 1H),
 5.85 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.58-1.46
 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 31 nM.

EJEMPLO 3

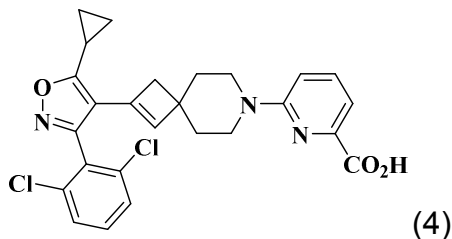
Ácido 2-(3-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-en-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato con *ter*-butil 3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxilato. MS (ESI) m/z : 586.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.50 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.59 (br d, $J=13.4$ Hz, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H); FXR EC_{50} = 240 nM.
- 10

EJEMPLO 4

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) picolínico

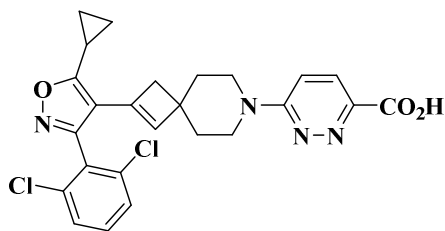


- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoropicolinato. MS (ESI) m/z : 495.8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.57 (m, 4H), 7.24 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H); FXR EC_{50} = 712 nM.
- 20

EJEMPLO 5

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)

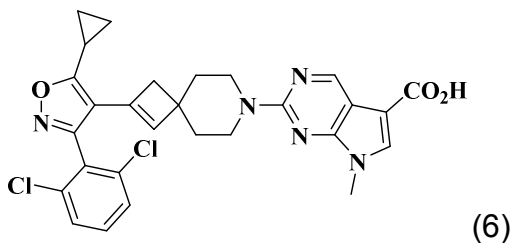
il)piridazin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloropiridazin-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.44 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H) FXR EC_{50} = 313 nM.

EJEMPLO 6

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico



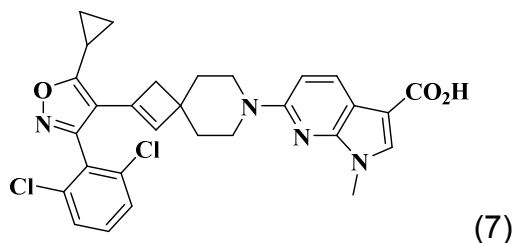
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 550.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.99 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.52 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H) picos adicionales en DMSO y picos de H_2O ; FXR EC_{50} = 47 nM.

MÉTODO GENERAL B

EJEMPLO 7

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-

il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico

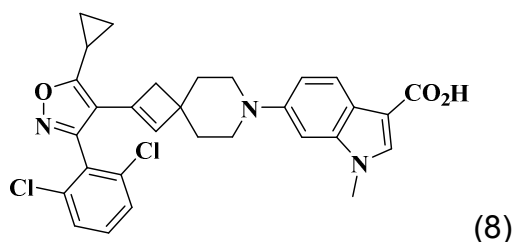


Una suspensión de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (0,13 g, 0,34 mmol, síntesis descrita en el Método general A), metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato (77 mg, 0,34 mmol) y Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,69 mmol) en dioxano (3,4 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. Se agregó luego cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (13,3 mg, 0,02 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C. Después de calentarse durante la noche, se agregó RuPhos-Pd-G2 adicional (13,3 mg, 0,02 mmol), se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla, y se volvió a sellar y se calentó hasta 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se disolvió en una mezcla de THF (1,0 ml), agua (0,4 ml) y MeOH (0,1 ml). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (27,9 mg, 0,67 mmol) a la mezcla, y el recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C. Después de calentar durante 2 horas, la reacción se inactivó con HCl 1 N y se concentró luego al vacío hasta un volumen mínimo. El residuo se absorbió en MeOH, se filtró, y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: 45-100 % de B durante 24 minutos, luego un mantenimiento de 10 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico. MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H),

7.65 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.31 (td, $J=8.5, 3.5$ Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H); FXR $EC_{50} = 24$ nM.

EJEMPLO 8

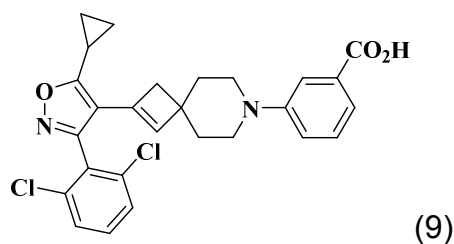
- 5 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.75 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96 (br t, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 45$ nM.
- 10
- 15

EJEMPLO 9

- Ácido 3-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) benzoico

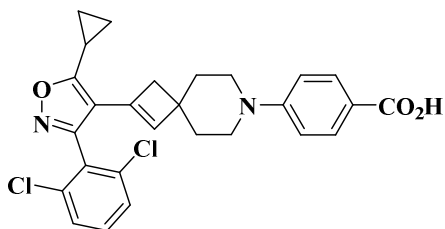


- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con etil 3-bromobenzoato. MS (ESI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.19 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H),

3.30 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 4200 nM.

EJEMPLO 10

Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) benzoico

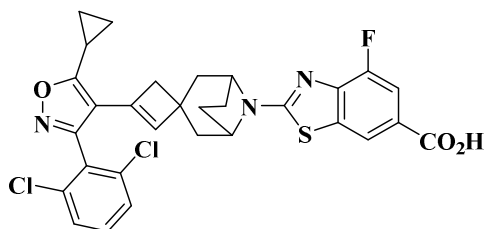


(10)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxilato con etil 4-bromobenzoato. MS (ESI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 6.91 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.42 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.12 (br t, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 4H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 135 nM.

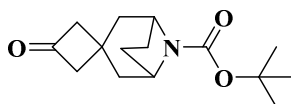
EJEMPLO 11

Ácido 2-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



(11)

Etapas 1. *Ter*-butil 3'-oxo-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-8-carboxilato



Un par de zinc-cobre (28,3 g, 219 mmol) se agregó a una solución de *ter*-butil 3-metilen-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (4,9 g, 21,9 mmol) en dietiléter (43,0 ml). Se agregó cloruro de tricloroacetilo (13,6 ml, 121 mmol) en DME (21,5

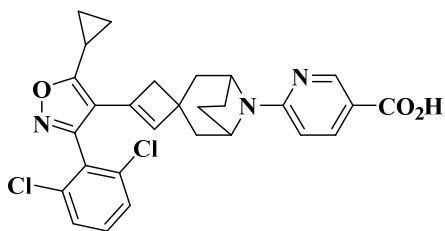
ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con K₂HPO₄ acuoso 1 M (burbujeo vigoroso) y se filtró luego a través de Celite (lavado con Et₂O). El filtrado se concentró al vacío y se diluyó con MeOH (65,6 ml). Se agregó cloruro de amonio (4,49 g, 84 mmol) a la mezcla agitada rápidamente, y luego, polvo de zinc (8,0 g, 122 mmol) en dos porciones iguales. Después de 40 minutos de agitación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavado con MeOH) y se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse en SiO₂. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-50 % de EtOAc/hex, columna Isco de 80 g, detector de ELS usado) para obtener *ter*-butil 3'-oxo-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-8-carboxilato (1,1 g, 4,2 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50-4.13 (m, 2H), 3.12 (d, J=1.8 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.23-1.87 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo 11. Ácido 2-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato con *ter*-butil 3'-oxo-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-8-carboxilato. MS (ESI) *m/z* : 596.5 [M+H]⁺; mezcla ~6:4 de isómeros de olefina: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (dd, J=3.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75-7.46 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.17-1.89 (m, 7H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.31-1.07 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 189 nM.

EJEMPLO 12

Ácido 6-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)nicotínico

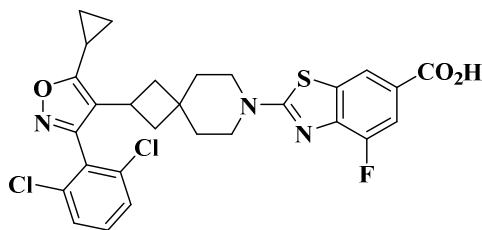


(12)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 11 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 522.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN es para ~6:4 de mezcla de isómeros de olefina: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66-8.51 (m, 1H), 7.99-7.78 (m, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.57 (br d, $J=3.5$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.83-1.65 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.30-1.06 (m, 7H); FXR EC_{50} = 182 nM.

EJEMPLO 13

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



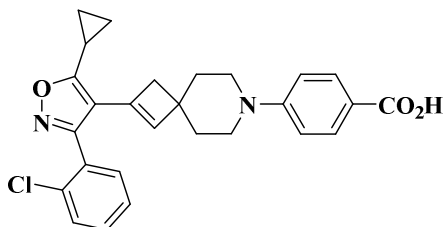
(13)

Se agregó trietilsilano (70,0 μ l, 0,44 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1) (10 mg, 0,02 mmol) en TFA (175 μ l). El vial de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se absorbió en ~2 ml de DMF y MeOH 1:1, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 $\times$ 200 mm, partículas de 5 μ m; 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 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se

combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico. MS (ESI) m/z : 572.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.78 (br t, $J=10.7$ Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.12 (br d, $J=7.9$ Hz, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H); FXR EC_{50} = 202 nM.

EJEMPLO 14

Ácido 4-(2-(3-(2-clorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)benzoico

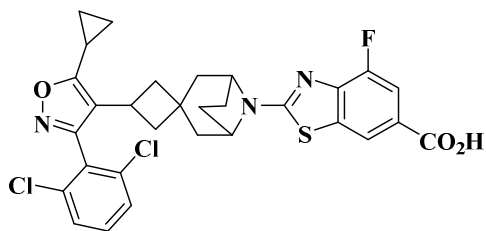


(14)

El compuesto del título se obtuvo durante la preparación del Ejemplo 10 de la deshalogenación mediada por Pd durante la etapa de aminación de Buchwald. De manera alternativa, el compuesto del título se podría preparar como se describe en el Ejemplo 10 con el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-clorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 461.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (br d, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.92 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.92 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 4H), 1.10 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 885 nM.

EJEMPLO 15

Ácido 2-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

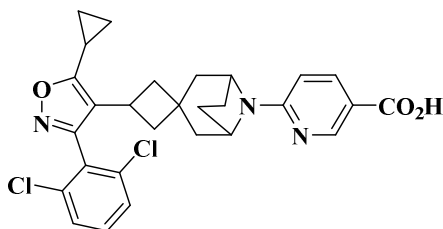


(15)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 13 mediante el reemplazo del ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1) con ácido 2-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 11). MS (ESI) m/z : 598.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 4.48-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.33 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 301 nM.

EJEMPLO 16

Ácido 6-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-8-il)nicotínico



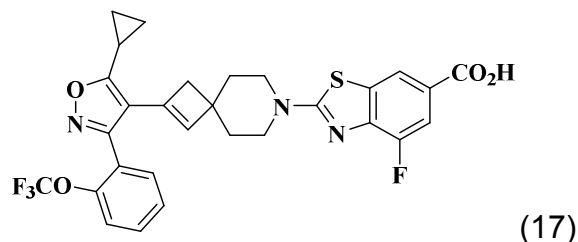
(16)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 15 mediante el reemplazo del ácido 2-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 11) con ácido 6-(3'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-ciclobutan]-2'-en-8-il)nicotínico (Ejemplo 12). MS (ESI) m/z : 523.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.63 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.59 (br t, $J=10.1$

Hz, 4H), 1.45 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.20 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 646 nM.

EJEMPLO 17

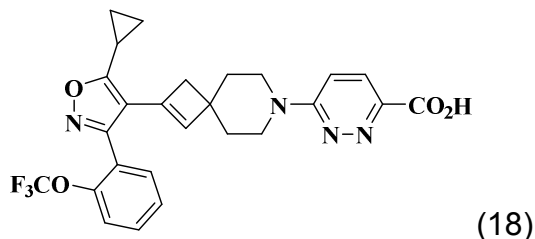
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 585.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.70 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H), 1.10 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 50 nM.

EJEMPLO 18

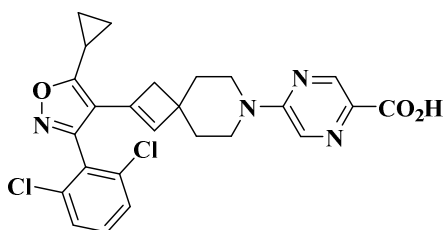
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)piridazin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 17 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloropiridazin-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 7.36-7.05 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.06 (br s, 2H), 0.98 (d, $J=6.2$ Hz, 1H); FXR EC_{50} = 1500 nM.

EJEMPLO 19

Ácido 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) pirazin-2-carboxílico

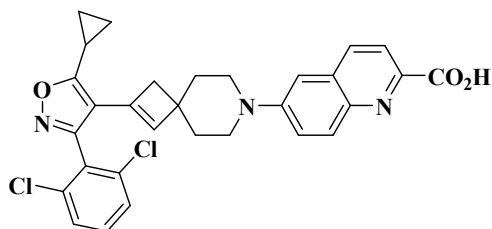


(19)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 5-bromopirazin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 1.55 (br s, 4H), 1.21 (br d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.11 (br s, 2H), 1.00 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H); FXR EC_{50} = 110 nM.
- 10

EJEMPLO 20

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) quinolin-2-carboxílico

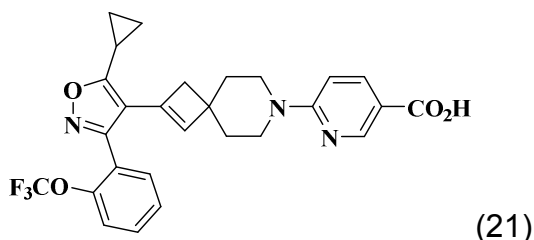


(20)

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-bromoquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.22 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.20 (br t, $J=9.4$ Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 63 nM; ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cyp7a1* = -98 %, *Fgf15* = +30x.
- 20

EJEMPLO 21

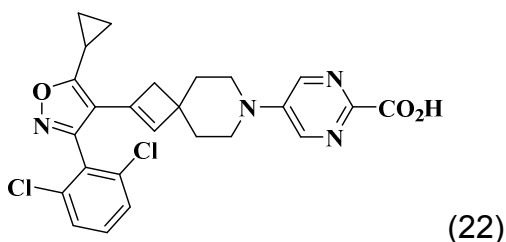
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) nicotínico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 17 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 511.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.80 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.81 (br d, $J=15.3$ Hz, 2H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H); FXR EC_{50} = 770 nM.

EJEMPLO 22

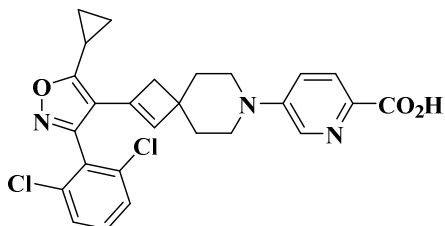
Ácido 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) pirimidin-2-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 5-bromopirimidin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br s, 2H), 7.75-7.50 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 3.68 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 1500 nM.

EJEMPLO 23

Ácido 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) picolínico

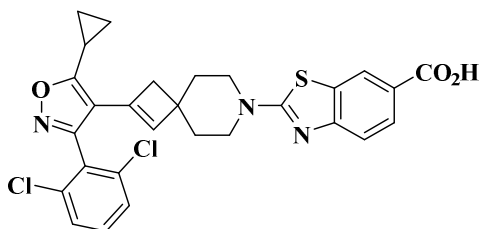


(23)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 5-bromopicolinato. MS (ESI) m/z : 496.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.49 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); FXR EC_{50} = 340 nM.

EJEMPLO 24

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) benzo[d]tiazol-6-carboxílico



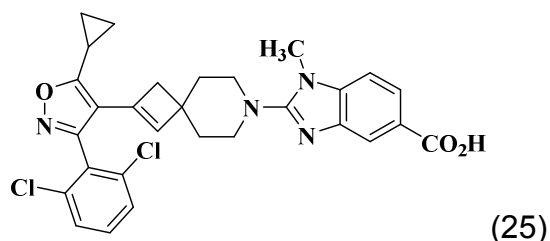
(24)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 552.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.43 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.41-2.29 (m, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.14 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 17 nM.

EJEMPLO 25

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)

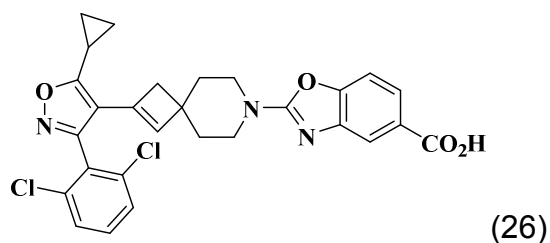
ii)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



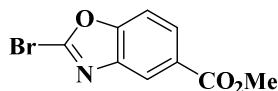
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 549.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.15 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 1020 nM.

EJEMPLO 26

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)benzo[d]oxazol-5-carboxílico



15 Etapa 1. Metil 2-bromobenzo[d]oxazol-5-carboxilato



Se agregó lentamente *ter*-butil nitrito (0,28 g, 2,7 mmol) a una suspensión a 0 °C de bromuro de cobre (II) (0,55 g, 2,5 mmol) en acetonitrilo (11,3 ml). Después de 5 minutos, se agregó metil 2-aminobenzo[d]oxazol-5-carboxilato (0,43 g, 2,3 mmol), y la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se concentró en SiO_2 para purificación. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-60 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40 g) para obtener metil 2-

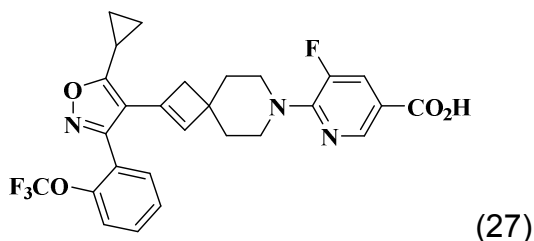
bromobenzo[d]oxazol-5-carboxilato (0,16 g, 0,60 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44-8.35 (m, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

Ejemplo 26. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)benzo[d]oxazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromobenzo[d]oxazol-5-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 536.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.47 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 3H), 1.15 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 157 nM.

EJEMPLO 27

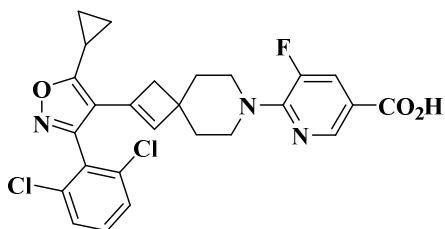
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-5-fluoronicotínico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 17 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloro-5-fluoronicotinato. MS (ESI) *m/z*: 530.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (br s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.78 (br d, *J*=13.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.11 (br s, 2H); FXR EC₅₀ = 1100 nM.

EJEMPLO 28

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-5-fluoronicotínico

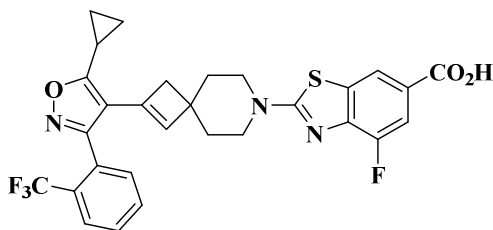


(28)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloro-5-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (br s, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 2.34 (br s, 3H), 1.60 (br s, 4H), 1.29-1.17 (m, 3H), 1.14 (br s, 2H) los picos adicionales se perdieron debido a la supresión de agua en el experimento ^1H RMN; FXR EC_{50} = 453 nM.

EJEMPLO 29

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

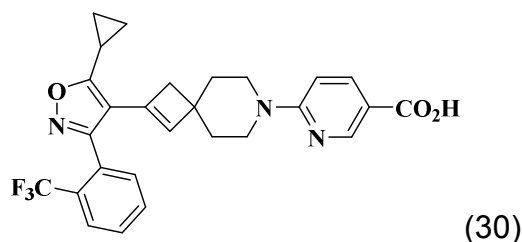


(29)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 570.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 2.33 (s, 4H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.13 (dt, $J=5.4$, 2.8 Hz, 2H); FXR EC_{50} = 14 nM.

EJEMPLO 30

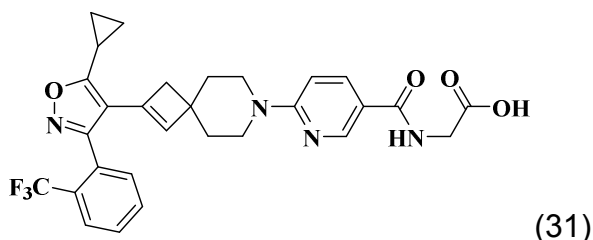
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) nicotínico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 29 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z :
 496.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 3H), 1.51 (br t, $J=5.5$ Hz, 4H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 110$ nM.

EJEMPLO 31

(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) nicotinoil)glicina



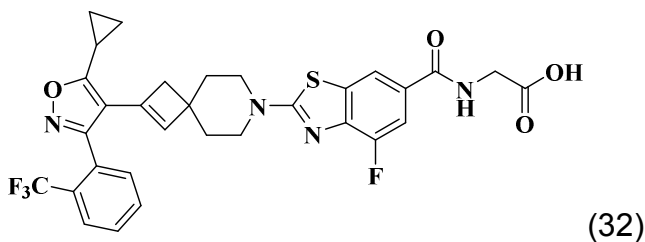
Etapa A. Se agregaron T3P (45,2 μ l, 0,08 mmol) y Et_3N (21,4 μ l, 0,15 mmol) a una solución de ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico (Ejemplo 30) (19 mg, 0,04 mmol) y metil 2-aminoacetato, HCl (9,6 mg, 0,08 mmol) en DCE (0,19 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción cruda se cargó directamente en un cartucho SiO_2 para purificación mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 4 g) para obtener metil 2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil) isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotinamido)acetato (10 mg, 0,018 mmol, 46,0 % de rendimiento) como una espuma blanca.

Etapa B. Metil 2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-

azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotinamido)acetato (10 mg, 0,02 mmol) se disolvió en THF (136 µl), agua (27,2 µl), MeOH (13,6 µl) y se agregó luego a la mezcla hidróxido de litio monohidrato (3,7 mg, 0,09 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 60 °C. Después de calentar durante 2 horas, la reacción se inactivó con HCl 1 N y se concentró luego en un flujo de nitrógeno hasta un volumen mínimo. El residuo se absorbió en DMF, se filtró, y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: 20-60 % de B durante 19 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotinoil)glicina (7,7 mg, 0,01 mmol, 79 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 552.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (br d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.13 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.78 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.04 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.06 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 1.71 (br s, 4H), 1.45 (s, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.33 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H), 1.21 (d, *J*=6.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 5300 nM.

EJEMPLO 32

(2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)glicina

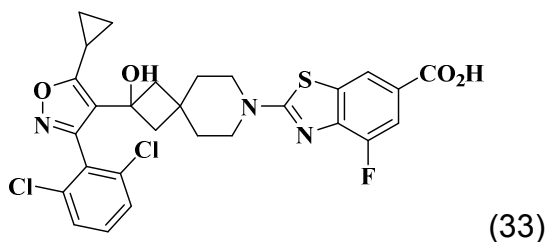


El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 31 mediante el reemplazo del ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico (Ejemplo 30) con ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-

azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 29). MS (ESI) m/z : 627.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.62 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.69 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 3H), 1.12 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); los picos ^1H RMN adicionales se perdieron debido a la supresión de agua en el experimento ^1H RMN; FXR EC_{50} = 1500 nM.

EJEMPLO 33

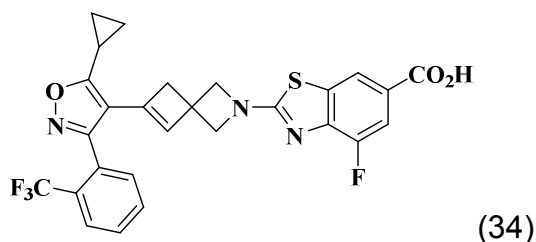
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aislado menor durante la preparación del Ejemplo 1 en el Método general A y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 μ m; 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 19 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. MS (ESI) m/z : 588.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br s, 1H), 7.67-7.48 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.98 (br s, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H); FXR EC_{50} = 4800 nM.

EJEMPLO 34

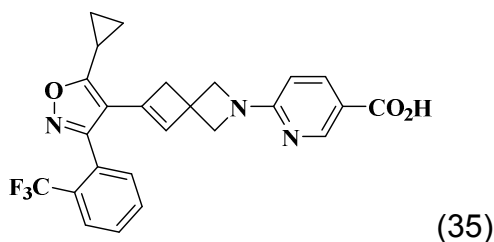
Ácido 2-(6-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-2-azaspiro[3.3]hept-5-en-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 29 mediante el reemplazo de *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato con *ter*-butil 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 542.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.34 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 2H); FXR EC_{50} = 400 nM.

EJEMPLO 35

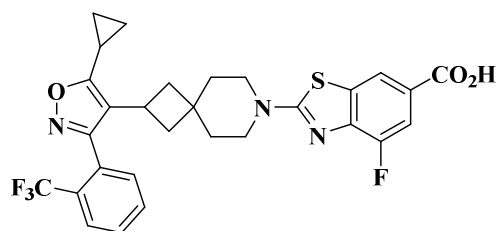
10 Ácido 6-(6-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-2-azaspiro[3,3]hept-5-en-2-il)nicotínico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 34 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 468.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 4300 nM.

EJEMPLO 36

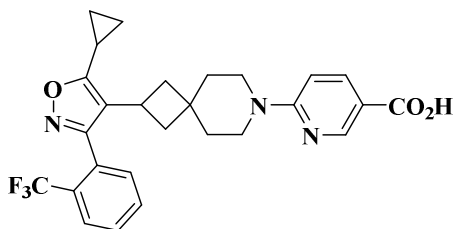
20 Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 13 mediante el reemplazo del ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1) con ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 29). MS (ESI) m/z : 572.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.39 (br d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.07-0.97 (m, 2H); FXR EC_{50} = 116 nM.

EJEMPLO 37

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



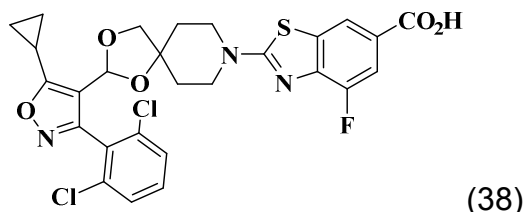
El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 36 mediante el reemplazo del ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 29) con ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico (Ejemplo 30). MS (ESI) m/z : 498.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H),

1.32-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 1400 nM.

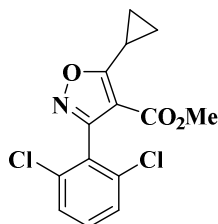
MÉTODO GENERAL C

EJEMPLO 38

Ácido (±)-2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-
azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

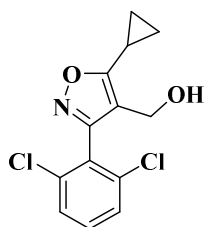


Etapa 1. Metil 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato



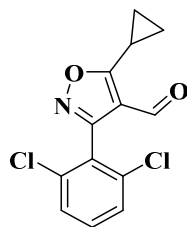
A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía metil 3-ciclopropil-3-oxopropanoato (1,3 g, 8,9 mmol), se agregó trietilamina (2,5 ml, 17,8 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió en un baño de agua helada. A una solución en agitación se agregó una solución de cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxibencimidoilo (2,0 g, 8,9 mmol, síntesis descrita en el Método general A) en EtOH (4 ml) durante 10 minutos para obtener una suspensión blanca. Después de la adición, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-10 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 80 g) para obtener metil 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato (2,4 g, 7,7 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.93 (tt, J=8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H).

Etapa 2. (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol



A una solución de metil 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato (3,0 g, 9,6 mmol) en THF (11,1 ml) a 0 °C, se agregó hidruro de diisobutilaluminio 1 M (20,2 ml, 20,2 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml) y HCl acuoso 1 M (~75 ml). La mezcla se extrajo luego con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró para obtener (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (2,5 g, 8,9 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (tt, J=8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.42 (br s, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.23- 1.11 (m, 2H).

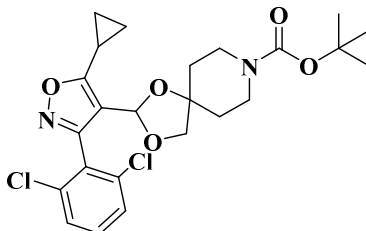
Etapas 3. 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído



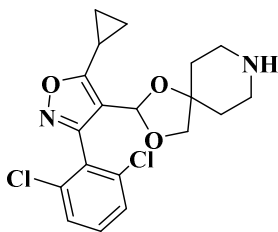
A una solución de (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (2,1 g, 7,4 mmol) en DCM (37,0 ml), se agregó una mezcla de clorocromato de piridinio (6,4 g, 29,6 mmol) y tamices moleculares 3Å finamente molidos (6,1 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró luego a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 80 g) para obtener 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído (1,9 g, 6,8 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 2.82 (tt, J=8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.33

(m, 2H).

Etapa 4. (±)-*ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxilato



- 5 Se agregó ácido 4-metilbencensulfónico (1,7 mg, 10,0 μ mol), y luego se agregaron *ter*-butil 4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato (23,1 mg, 0,10 mmol) y 100 mg de tamices moleculares 3Å secados en el horno a una suspensión a temperatura ambiente de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído (28,2 mg, 0,1 mmol) en tolueno (0,5 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 150 °C durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM (~10 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/DCM, columna Isco de 40 g) para obtener *ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (12,0 mg, 0,02 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 495.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 2.37-2.14 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.04 (br. s., 1H); FXR EC₅₀ = 4.8 μ M.
- 20 Etapa 5. (±)-2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano



Se agregó ácido trifluoroacético (0,10 ml, 1,2 mmol) a una solución a temperatura ambiente de (±)-*ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-

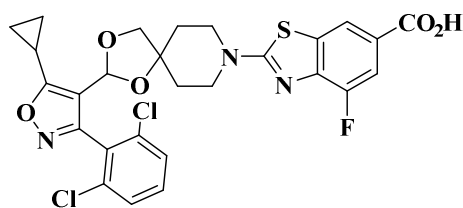
dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (60 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El exceso del ácido trifluoroacético se retiró al vacío, y el residuo se dividió en EtOAc (5 ml) y K₂HPO₄ acuoso 1 M (5 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 38. (±)-etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato

Se agregaron carbonato de cesio (74,2 mg, 0,23 mmol) y etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (41,5 mg, 0,14 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (36 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilacetamida (0,26 ml). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró parcialmente, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (5-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener (±)-etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (23 mg, 0,04 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 618.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.40-3.16 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 1.93 (dd, *J*=13.8, 2.5 Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.34 (dd, *J*=5.0, 2.2 Hz, 2H), 1.24-1.05 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 620 nM.

EJEMPLO 39

Ácido (±)-2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

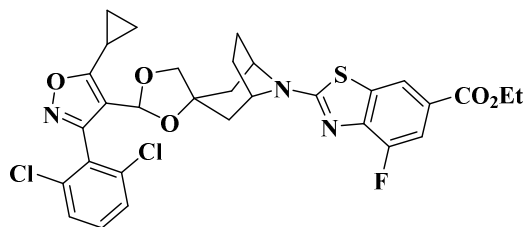


(39)

LiOH acuoso 1,0 M (130 μ l, 0,13 mmol) se agregó a una solución a temperatura ambiente de etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (16 mg, 0,03 mmol, Ejemplo 38) en MeOH: THF 1:1 (260 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se retiró el exceso de solventes. Se agregó ácido acético hasta alcanzar $\sim$ pH 5, y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con una mezcla de hexano: DCM 5:1 para obtener ácido ($\pm$)-2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (12,3 mg, 0,02 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 590.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.83 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.59 (td, $J=12.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-0.95 (m, 3H); FXR EC_{50} = 230 nM.

EJEMPLO 40

Etil 2-((1*R*,3*S*,5*S*)-2'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-[1,3]dioxolan]-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



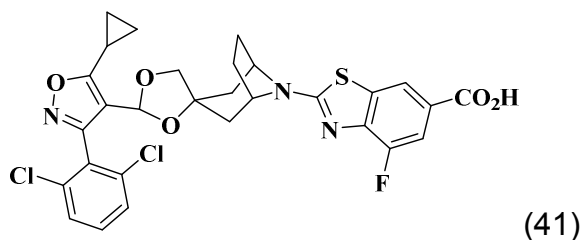
(40)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general C para la preparación del Ejemplo 38 mediante el reemplazo de *ter*-butil 4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato con *ter*-butil (1*R*,3*S*,5*S*)-3-hidroxi-3-

(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato. MS (ESI) m/z : 644.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=1.54$, 11.22 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.04$ Hz, 4H), 3.98 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 2.12-2.39 (m, 5H), 2.07 (br d, $J=13.20$ Hz, 1H), 1.78 (br t, $J=9.35$ Hz, 1H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12 (dd, $J=1.76$, 8.36 Hz, 2H); FXR EC_{50} = 3400 nM.

EJEMPLO 41

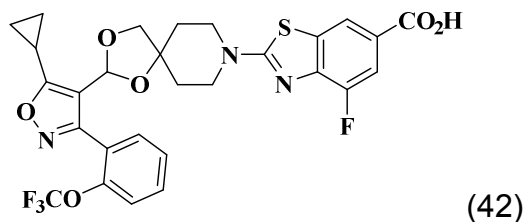
Ácido 2-((1*R*,5*S*)-2'-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octan-3,4'-[1,3]dioxolan]-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general C para la preparación del Ejemplo 39 mediante el reemplazo de *ter*-butil 4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato con *ter*-butil (1*R*,3*S*,5*S*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato. MS (ESI) m/z : 616.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (br d, $J=11.00$ Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.71-6.01 (m, 1H), 4.29-4.64 (m, 2H), 3.98 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.54 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 1.99-2.39 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.12 (dd, $J=1.65$, 8.47 Hz, 2H), 0.82-1.04 (m, 2H); FXR EC_{50} = 1700 nM.

EJEMPLO 42

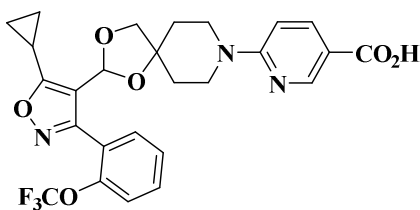
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general C para la preparación del Ejemplo 39 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometoxi) benzaldehído. MS (ESI) m/z : 606.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 7H); FXR EC_{50} = 1000 nM.

EJEMPLO 43

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)nicotínico

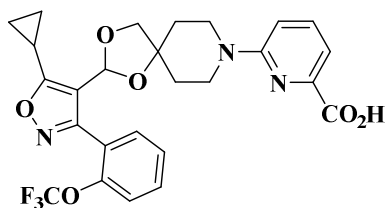


(43)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general C para la preparación del Ejemplo 42 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 532.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 7H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 5.94 (s, 6H), 3.96 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.75 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR EC_{50} = 5300 nM.

EJEMPLO 44

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)picolínico



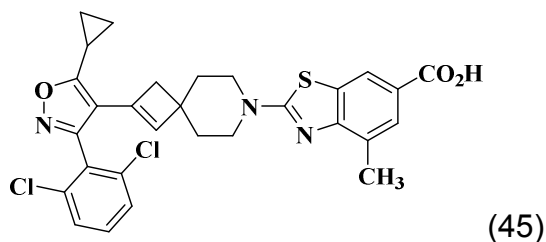
(44)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general C para

la preparación del Ejemplo 42 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoropicolinato. MS (ESI) m/z : 532.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 7.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.33 (br t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.13 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.74 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.58 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR EC_{50} = 5000 nM.

EJEMPLO 45

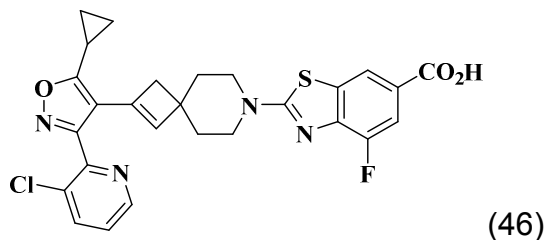
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 566.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.59-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 2H); FXR EC_{50} = 11 nM.

EJEMPLO 46

Ácido 2-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

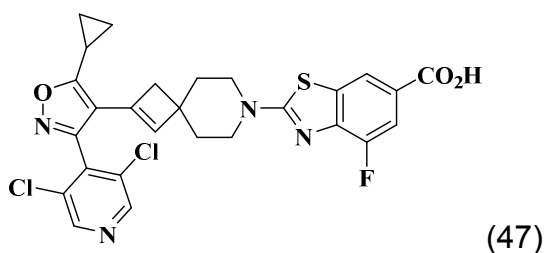


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para

la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 537.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 200 nM.

EJEMPLO 47

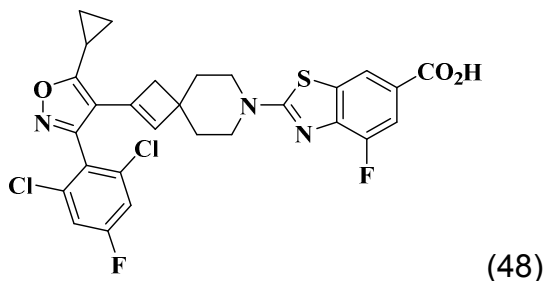
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (br d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.73 (br d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.69 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.10 (m, 2H); FXR EC_{50} = 25 nM.

EJEMPLO 48

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



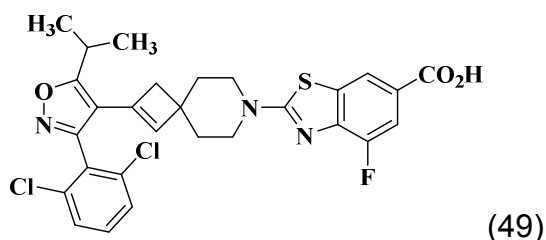
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 588.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.60 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.23 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.16 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 115 nM.

5

EJEMPLO 49

Ácido 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

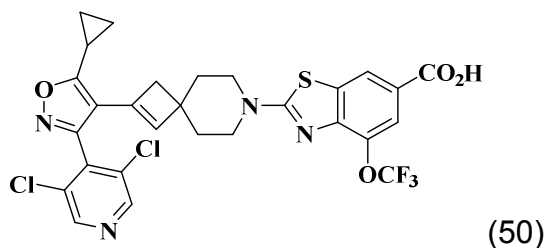


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con isopropilacetileno. MS (ESI) *m/z*: 572.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.57 (ddd, *J*=13.0, 7.9, 4.7 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.45 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); FXR EC₅₀ = 57 nM.

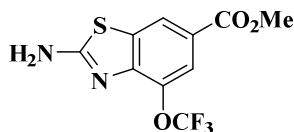
15

EJEMPLO 50

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



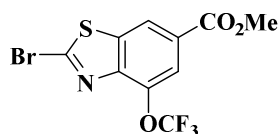
20 Etapa 1. Metil 2-amino-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato



Bromuro (0,22 ml, 4,2 mmol) disuelto en ácido acético (2,8 ml) se agregó a una

solución a 0 °C de metil 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato (1,0 g, 4,2 mmol) y tiocianato de sodio (1,4 g, 17,0 mmol) en ácido acético (5,7 ml). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó más bromuro (0,22 ml, 4,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Después de calentar durante el fin de semana, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener metil 2-amino-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato (0,21 g, 0,72 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.94 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H).

Etapas 2. Metil 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato



Se agregó *ter*-butil nitrito (0,11 ml, 0,86 mmol) a una suspensión agitada rápidamente de bromuro de cobre (II) (0,18 g, 0,79 mmol) en acetonitrilo (3,6 ml). Después de 5 minutos, se agregó la mezcla de color marrón oscuro resultante a un matraz que contenía metil 2-amino-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato (0,21 g, 0,72 mmol) suspendido en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, se diluyó luego con EtOAc, y se agregó SiO₂. La mezcla se concentró para obtener un sólido de flujo libre que se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-40 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener metil 2-bromo-4-(trifluorometoxi) benzo[d]tiazol-6-carboxilato (0,13 g, 0,37 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.06 (quin, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -57.69 (s).

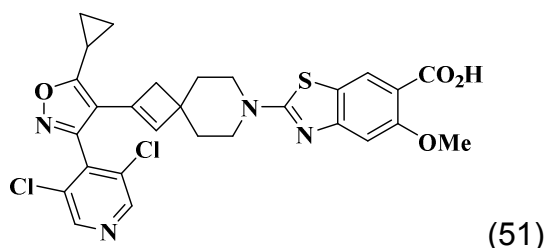
Ejemplo 50. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para

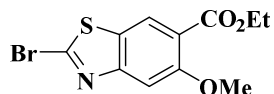
la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 637.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.30 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.18 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 11 nM.

EJEMPLO 51

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-5-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Etapas 1. Etil 2-bromo-5-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato



El compuesto del título se puede preparar con el procedimiento de dos etapas descrito en el Ejemplo 50 para la preparación de metil 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato mediante el reemplazo de metil 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato con etil 2-amino-4-metoxibenzoato. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

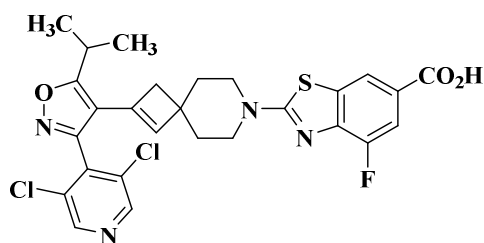
Ejemplo 51. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-5-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-bromo-5-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 583.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.30

(br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.18 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 72 nM.

EJEMPLO 52

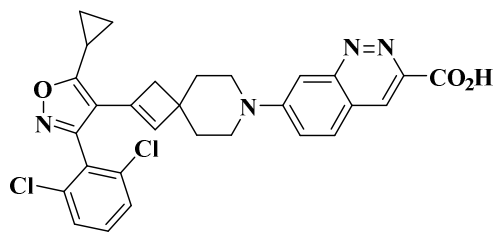
Ácido 2-(2-(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-isopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con isopropilacetileno. MS (ESI) m/z : 573.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.36 (dq, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.46 (br d, $J=6.9$ Hz, 6H); FXR EC_{50} = 58 nM.

EJEMPLO 53

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

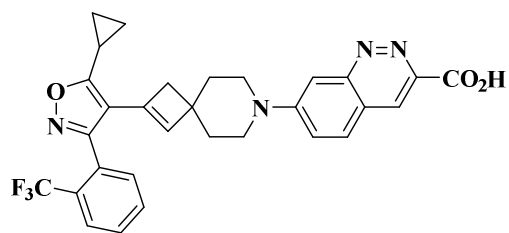


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con etil 7-clorocinolin-3-carboxilato, HCl. MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.54 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=8.85$ Hz, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.14-1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 46 nM.

EJEMPLO 54

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

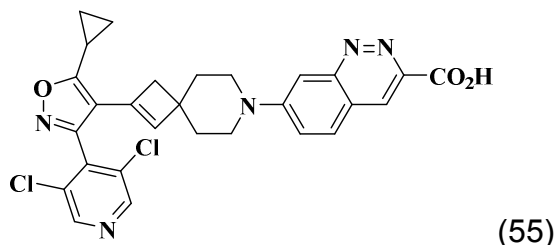
en-7-il)cinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.94 (br d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.81 (br dd, $J=7.63$, 14.04 Hz, 3H), 7.59 (br d, $J=6.41$ Hz, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 3.66 (br d, $J=13.73$ Hz, 2H), 3.33 (br t, $J=8.39$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=5.49$, 10.38 Hz, 1H), 2.33 (m, 3H), 1.65 (br dd, $J=3.36$, 12.51 Hz, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H); FXR EC_{50} = 177 nM.

EJEMPLO 55

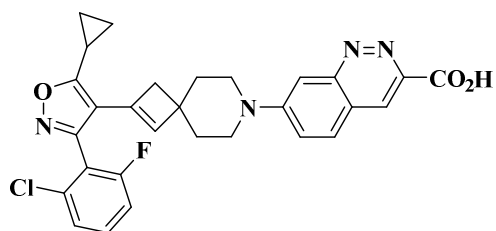
Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 548.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.14 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.96 (br d, $J=13.75$ Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.84 (br t, $J=4.13$ Hz, 4H), 1.19-1.47 (m, 4H); FXR EC_{50} = 191 nM.

EJEMPLO 56

Ácido 7-(2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

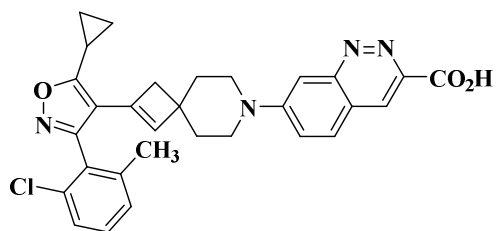


(56)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 531.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 194 nM.

EJEMPLO 57

10 Ácido 7-(2-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

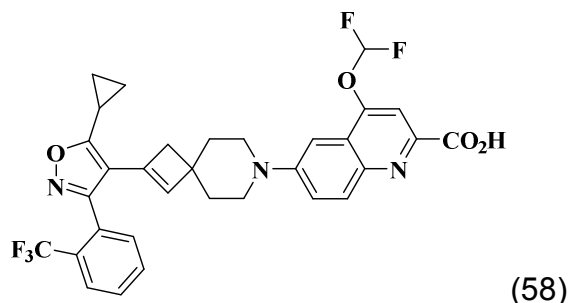


(57)

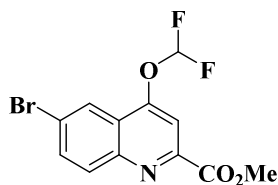
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-metilbenzalaldehído. MS (ESI) m/z : 527.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR EC_{50} = 227 nM.

EJEMPLO 58

20 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



Etapa 1. Metil 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato



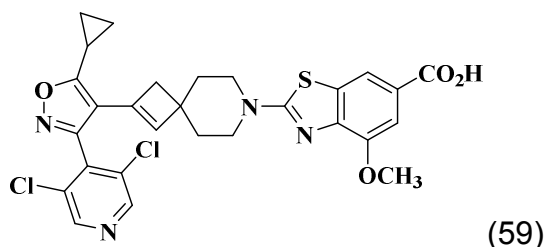
A una suspensión agitada de Cs_2CO_3 (0,98 g, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, se
 5 agregaron metil 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato (0,28 g, 1,0 mmol) y
 clorodifluoroacetato de sodio (0,46 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó
 con calor a 80 °C durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción
 hasta temperatura ambiente, se agregó agua (25 ml), y la suspensión resultante
 se agitó durante 1 hora. El sólido se recolectó mediante filtración por succión y
 10 se lavó con agua (2 × 5 ml). Después de secar al vacío durante la noche, se
 obtuvo metil 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato (0,28 g, 0,81 mmol,
 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 333.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H
 RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

15 Ejemplo 58. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-
 azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para
 la preparación del Ejemplo 54 mediante el reemplazo de etil 7-clorocinolin-3-
 carboxilato, HCl con metil 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato. MS
 20 (ESI) m/z : 612.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (br d, $J=9.24$ Hz, 1H),
 7.77-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.43 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H),
 7.25 (br d, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.69-7.12 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.45-3.63 (m, 2H),
 3.27 (ddd, $J=4.18, 8.14, 12.54$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.15 (ddd, $J=3.30, 5.01, 8.42$
 Hz, 1H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.10-1.33 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2.3 nM.

EJEMPLO 59

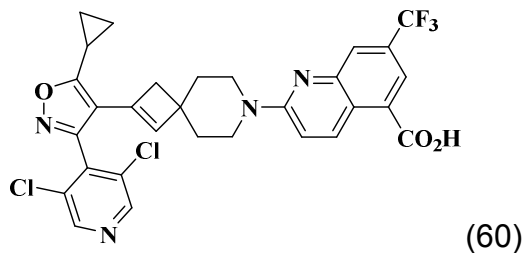
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico



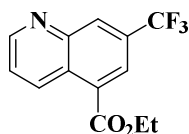
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z: 583.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.32 Hz, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.78 (br d, *J*=4.18 Hz, 4H), 1.12-1.37 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 4.1 nM.

EJEMPLO 60

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico



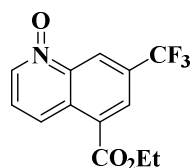
- 15 Etapa 1. Etil 7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato



- Una solución de ácido 3-amino-5-(trifluorometil)benzoico (0,51 g, 2,5 mmol), glicerol (0,36 ml, 5,0 mmol) y sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,679 g, 7,46 mmol) en 75 % de H₂SO₄ (5,9 ml) se calentó hasta 100 °C durante 1,5 h y luego hasta 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó luego EtOH (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó

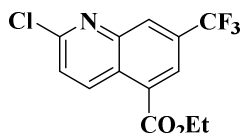
hasta 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 40 ml de agua helada con 3,3 g de NaOH. Se agregó K₂HPO₄ 1M hasta que la solución alcanzó pH~7. La solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener una mezcla de etil 7-(trifluorometil) quinolin-5-carboxilato y etil 5-(trifluorometil)quinolin-7-carboxilato (0,34 g, 1,3 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido *beige*. MS (ESI) m/z: 270,0 [M+H]⁺.

10 Etapa 2. 5-(etoxicarbonil)-7-(trifluorometil)quinolin 1-óxido



Se agregó ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,2 g, 0,87 mmol) en porciones a una solución de etil 7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato (0,18 g, 0,67 mmol) en diclorometano (5,1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El volumen del solvente se redujo ~25 %, y la mezcla de reacción cruda se cargó directamente en una columna de SiO₂ para purificación mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-10 % de MeOH/DCM, columna Isco de 24 g) para obtener 5-(etoxicarbonil)-7-(trifluorometil)quinolin 1-óxido (0,20 g, 0,68 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.53 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -62.91 (s).

Etapa 3. Etil 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato



25 Se agregó oxiclورو de fósforo (0,039 ml, 0,42 mmol), y luego, DMF (0,014 ml, 0,18 mmol) a una solución a 0 °C de 5-(etoxicarbonil)-7-(trifluorometil) quinolin 1-óxido (0,1 g, 0,35 mmol) en diclorometano (3,5 ml). Después de 5 minutos, la mezcla

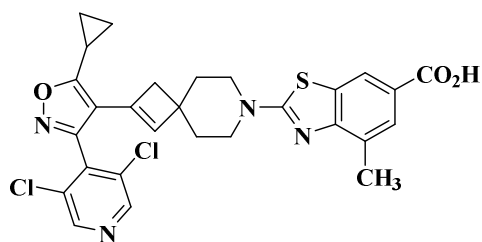
de reacción alcanzó temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 h, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-70 % de EtOAc/hex, columna Isco de 12 g, producto que se eluyó en alrededor de 20 % de EtOAc) para obtener una mezcla de etil 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato y etil 2-cloro-5-(trifluorometil)quinolin-7-carboxilato como un sólido blanco. La mezcla se usó en la siguiente etapa.

Ejemplo 60. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z: 615.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.15 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.20 (br d, J=7.9 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 7.2 nM.

EJEMPLO 61

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico



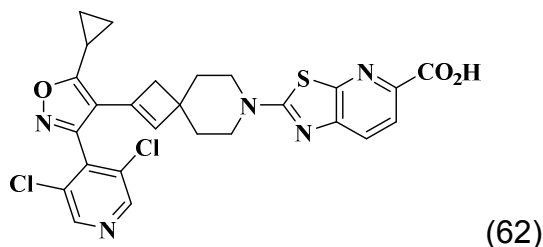
(61)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z: 566.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 8.09 (d, J=1.10 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.66 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.67-6.00 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (br d, J=8.36 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.25

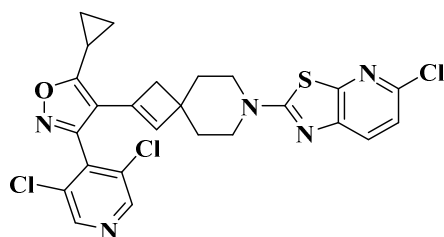
(s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.64-1.89 (m, 4H), 1.05-1.44 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 7.2 nM.

EJEMPLO 62

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiазolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico

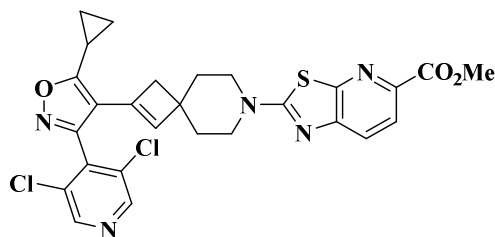


Etapa 1. 4-(7-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Una suspensión de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (150 mg, 0,40 mmol), 2-bromo-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (119 mg, 0,48 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en DMA (1,2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40 g) para obtener 4-(7-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (166 mg, 0,29 mmol, 73 % de rendimiento) como una goma. MS (ESI) m/z: 543.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.60 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.36 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.73 (td, J=5.06, 13.42 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=4.62, 8.03, 13.09 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.13-1.36 (m, 4H).

Etapa 2. Metil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiазolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato



Una mezcla de 4-(7-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (100 mg, 0,18 mmol), metanol (5 ml, 0,18 mmol), 1,3-bis(difenilfosfanil)propano (9,1 mg, 0,022 mmol), acetato de paladio(II) (4,9 mg, 0,022 mmol) y carbonato de potasio (40,6 mg, 0,29 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó en CO (48 psi) en una botella de presión a 85 °C durante un día. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40 g) para obtener metil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato con aproximadamente 85 % de pureza. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 568,0 [M+H]⁺.

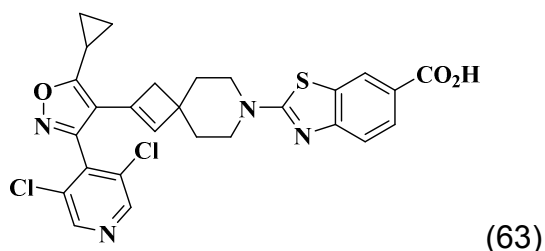
Ejemplo 62. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico

A una solución de metil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato (20 mg, 0,04 mmol) en 1:1 de metanol/THF (0,35 ml), se agregó NaOH 1N (0,11 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción cruda se acidificó con TFA y se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa C-18 (10-100 % de B en A, A = 10:90:0,1 MeCN:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA, gradiente lineal de 18 min, columna Gold C-18 Isco de 12 g) para obtener ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico (11 mg, 0,019 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) m/z: 554.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 2H), 8.17 (d, J=8.36

Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.82 (br t, $J=4.95$ Hz, 4H), 1.14-1.51 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 24$ nM.

EJEMPLO 63

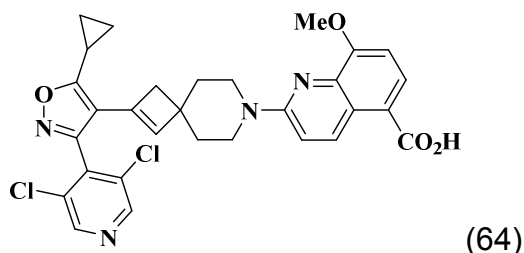
- 5 Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) benzo[d]tiazol-6-carboxílico



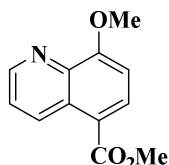
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 552.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.67 (s, 2H), 8.31 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=1.76, 8.58$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.58$ Hz, 1H), 5.76-5.99 (m, 1H), 3.79 (br d, $J=13.64$ Hz, 2H), 3.48-3.68 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.15-2.34 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.70-1.89 (m, 4H), 1.16-1.40 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 62$ nM.

EJEMPLO 64

- Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico

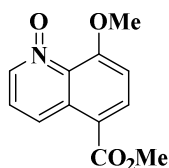


- 20 Etapa 1. Metil 8-metoxiquinolin-5-carboxilato



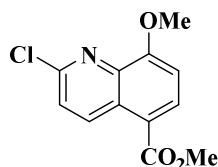
Una solución de ácido 3-amino-4-metoxibenzoico (3,3 g, 19,7 mmol), glicerol (2,9 ml, 39,5 mmol) y sal sódica de ácido 3-nitrobencensulfónico (13,3 g, 59,2 mmol) en 75 % de H₂SO₄ (47,0 ml) se calentó hasta 100 °C durante 2 h y luego 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó luego MeOH (40 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se basificó con NH₄OH 12 M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se cargó en seco en SiO₂ y se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener metil 8-metoxiquinolin-5-carboxilato (2,2 g, 9,9 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J*=3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.8, 4.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

Etapas 2. 8-metoxi-5-(metoxycarbonil)quinolin 1-óxido



Se agregó ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,97 g, 4,3 mmol) en porciones a una solución de metil 8-metoxiquinolin-5-carboxilato (0,72 g, 3,3 mmol) en diclorometano (25,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El volumen del solvente se redujo ~25 %, y la mezcla de reacción cruda se cargó directamente en una columna de SiO₂ para purificación mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-10 % de MeOH/DCM, columna Isco de 40 g) para obtener 8-metoxi-5-(metoxycarbonil)quinolin 1-óxido (0,6 g, 2,6 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (dd, *J*=8.9, 1.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=6.2, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

Etapas 3. Metil 2-cloro-8-metoxiquinolin-5-carboxilato



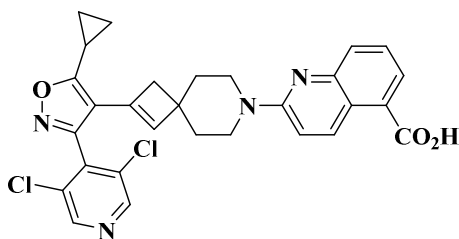
Se agregó oxicloruro de fósforo (0,29 ml, 3,1 mmol), y luego, DMF (0,10 ml, 1,3 mmol) a una solución a 0 °C de 8-metoxi-5-(metoxicarbonil)quinolin 1-óxido (0,6 g, 2,6 mmol) en diclorometano (26 ml). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción
 5 cruda se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-85 % de EtOAc/hexanos, y luego 0-10 % de DCM/MeOH, columna Isco de 40 g) para obtener metil 2-cloro-8-metoxiquinolin-5-carboxilato (0,58 g, 2,3 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

Ejemplo 64. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloro-8-metoxiquinolin-5-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 577.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.92 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H), 1.17 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 49 nM.

EJEMPLO 65

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-5-carboxílico

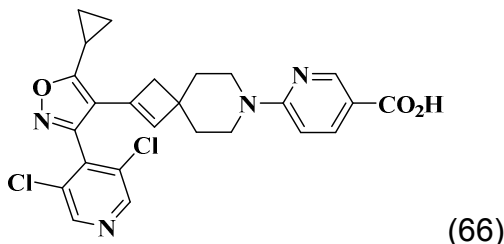


(65)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloroquinolin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.79 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.48 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.39 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.33-1.19 (m, 3H), 1.16 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 65 nM.

EJEMPLO 66

10 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico

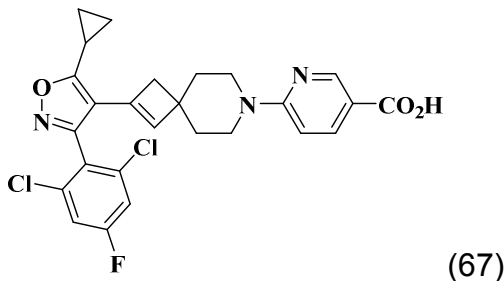


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) m/z : 497.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.2$, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.17 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 342 nM.

20

EJEMPLO 67

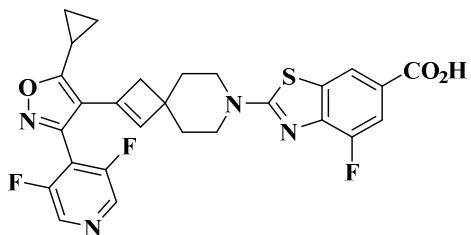
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 66 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.85 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H) señales adicionales perdidas debido a la supresión de agua en ^1H RMN; FXR EC_{50} = 493 nM.

EJEMPLO 68

10 Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-difluoropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

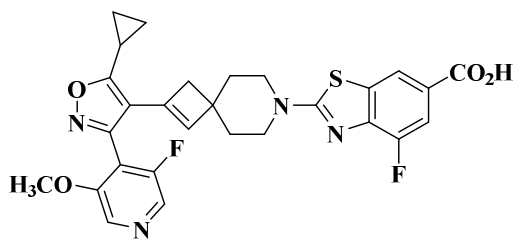


(68)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-difluoroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 539.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.5, 11.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.70 (dd, $J = 4.7, 7.0$ Hz, 4H), 1.30-1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 442 nM.

EJEMPLO 69

20 Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3-fluoro-5-metoxipiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



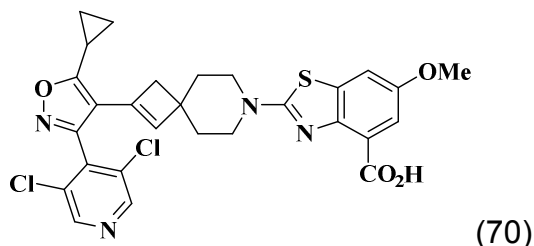
(69)

El compuesto del título se obtuvo como un aislado adicional durante la preparación del Ejemplo 68 con el desplazamiento de un flúor mediante MeOH. MS (ESI) m/z :

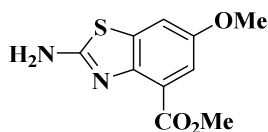
551.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.5, 11.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (dt, *J* = 4.9, 13.7 Hz, 2H), 3.61 (ddd, *J* = 4.2, 8.2, 13.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.32 (tt, *J* = 5.4, 8.0 Hz, 1H), 1.79 (dt, *J* = 5.0, 10.2 Hz, 4H), 1.22 (ddd, *J* = 2.5, 6.3, 7.7 Hz, 4H); FXR EC₅₀ = 730 nM.

EJEMPLO 70

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxílico

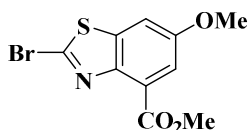


10 Etapa 1. Metil 2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato



Se disolvió metil 2-amino-5-metoxibenzoato (190 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (5,2 ml). Se agregó tiocianato de amonio (120 mg, 1,6 mmol), y luego, tribromuro de benciltrimetilamonio (409 mg, 1,0 mmol) después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, luego salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, gradiente 17 minutos, columna Isco de 12 g) para obtener metil 2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato (100 mg, 0,42 mmol, 40 % de rendimiento). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 2. Metil 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato



Se disolvieron bromuro de cobre (II) (159 mg, 0,71 mmol) y *ter*-butil nitrito (85 µl,

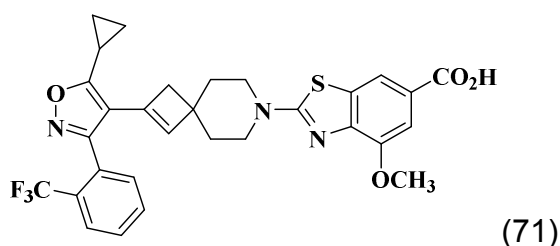
0,71 mmol) en MeCN (1,7 ml) y se agitaron durante 10 minutos. Se disolvió metil 2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato (100 mg, 0,42 mmol) en MeCN (2,5 ml), y se agregó la solución de cobre. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, luego salmuera, se
5 secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener metil 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato. El producto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

Ejemplo 70. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-
10 azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con ácido 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxílico. MS (ESI) *m/z*: 583.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H),
15 3.73-3.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (td, *J* = 4.3, 8.5 Hz, 1H), 1.70 (br t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 4400 nM.

EJEMPLO 71

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-
20 en-7-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico

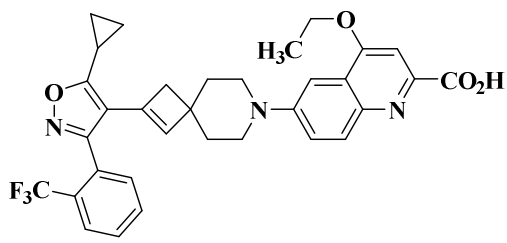


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 29 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 582.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.98 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.75 (br d, *J*=1.98 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.56 (br
25 d, *J*=8.36 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.11-1.30 (m,

4H); FXR EC₅₀ = 9.4 nM.

EJEMPLO 72

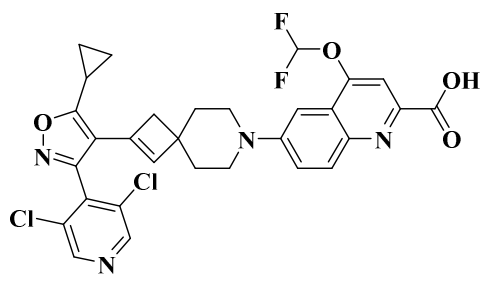
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 54 mediante el reemplazo de etil 7-clorocinolin-3-carboxilato, HCl con metil 6-bromo-4-etoxiquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 590.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.57-8.80 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=2.64 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.58 (d, *J*=7.04 Hz, 2H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.33 (br dd, *J*=4.18, 9.02 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.76 (br t, *J*=4.95 Hz, 4H), 1.67 (t, *J*=7.04 Hz, 3H), 1.28 (dd, *J*=2.53, 4.95 Hz, 2H), 1.15 (dd, *J*=2.64, 8.36 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 10 nM.

EJEMPLO 73

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico

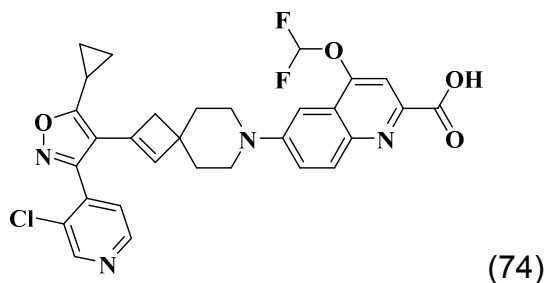


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 58 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) *m/z*: 613.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.95 (d, *J*=9.24 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=2.75, 9.57 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.64 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (ddd, *J*=3.30,

5.01, 8.42 Hz, 1H), 1.68-1.93 (m, 5H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.18 (s, 2H); FXR EC₅₀ = 16 nM.

EJEMPLO 74

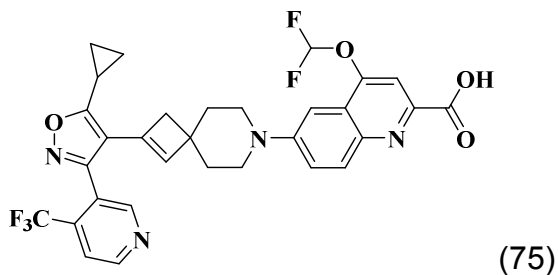
Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aislado secundario de la preparación del Ejemplo 73. MS (ESI) *m/z*: 579.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=4.95 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=9.63 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=2.48, 9.63 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.44 (ddd, *J*=3.71, 8.60, 12.72 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.17-1.27 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 38 nM.

EJEMPLO 75

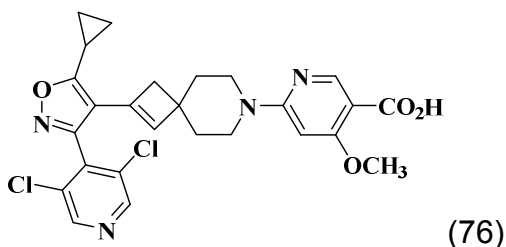
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 58 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) *m/z*: 613.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.94-8.82 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.58-7.18 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.32 (tt, *J* = 5.5, 8.0 Hz, 1H), 1.78 (dt, *J* = 4.9, 10.3 Hz, 4H), 1.29-1.15 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 35 nM.

EJEMPLO 76

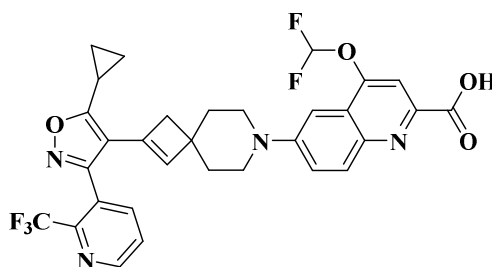
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxinicotínico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 47 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloro-4-metoxinicotinato. MS (ESI) m/z : 527.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 3H), 1.57 (br s, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 2149 nM.
- 10

EJEMPLO 77

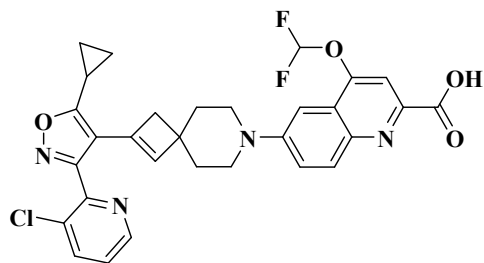
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 58 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 613.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 9.02-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.60-7.20 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.72-3.49 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (tt, J = 5.6, 7.9 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 4.8, 10.1 Hz, 4H), 1.35-1.10 (m, 4H); FXR EC_{50} = 68 nM.
- 20

EJEMPLO 78

Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico

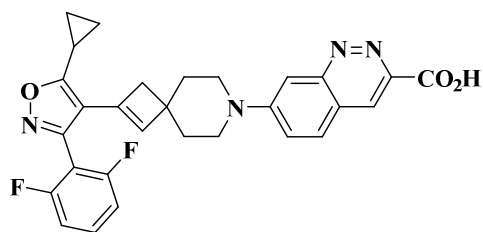


(78)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 58 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 579.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.65 (dd, J = 1.4, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.66-7.27 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (tt, J = 5.7, 7.6 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 4.5, 9.5 Hz, 4H), 1.23 (ddq, J = 2.4, 5.1, 7.3 Hz, 4H); FXR EC_{50} = 121 nM.

EJEMPLO 79

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

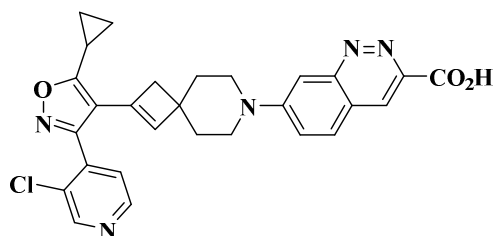


(79)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-difluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 515.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 6.6, 8.4, 15.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.35 (td, J = 4.0, 8.2 Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.18 (ddt, J = 2.7, 5.4, 25.3 Hz, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 733 nM.

EJEMPLO 80

Ácido 7-(2-(3-(3-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

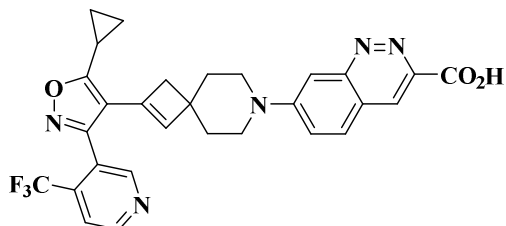


(80)

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un aislado secundario durante la preparación del Ejemplo 55 de la reducción de un cloro durante la etapa de acoplamiento Buchwald catalizada por Pd. MS (ESI) m/z : 514.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.95$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d, $J=4.95$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=1.93$ Hz, 1H),
10 5.95-6.01 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 3.67 (br dd, $J=5.36, 8.12$ Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.17-1.41 (m, 4H); FXR EC_{50} = 1360 nM.

EJEMPLO 81

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico



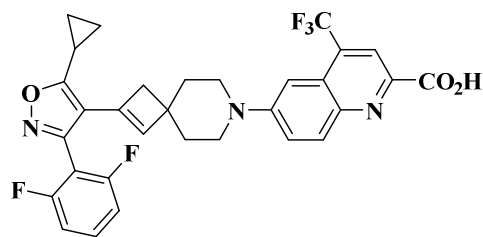
(81)

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H),
20 2.39-2.26 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.18 (dt, $J = 5.1, 38.7$ Hz, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 1540 nM.

EJEMPLO 82

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-

7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

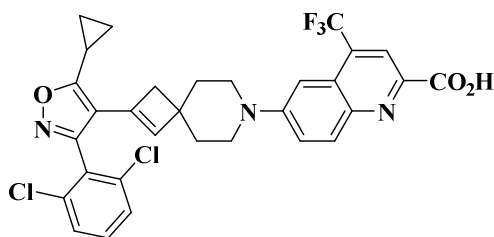


(82)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 79 mediante el reemplazo de etil 7-clorocinolin-3-carboxilato, HCl con etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 582.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 356 nM.

EJEMPLO 83

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

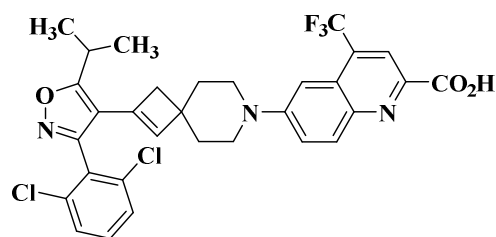


(83)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2,6-diclorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 614.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d, J =8.85 Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.31-3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.13 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 38 nM.

EJEMPLO 84

Ácido 6-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

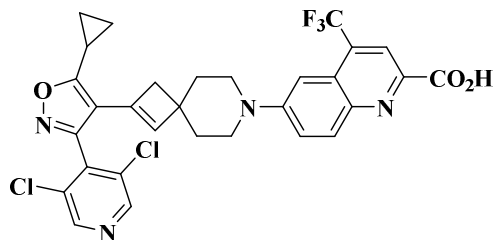


(84)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 83 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con isopropilacetileno. MS (ESI) m/z : 612.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.30 (m, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.56 (td, $J=4.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.33 (br s, 3H), 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 8H), 1.26 (s, 1H); FXR EC_{50} = 127 nM.

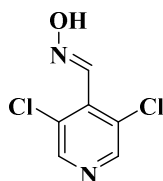
EJEMPLO 85

- 10 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



(85)

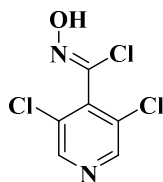
Etapas 1. Oxima de 3,5-dicloroisonicotinaldehído



- 15 Se agregó hidroxilamina clorhidrato (11,8 g, 170 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (20 g, 114 mmol) en piridina (50 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el exceso de piridina. El sólido se recolectó mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener oxima de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (21,7 g, 114 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28
- 20

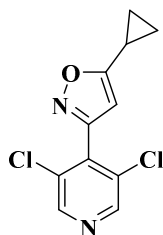
(s, 1H).

Etapa 2. Cloruro de 3,5-dicloro-N-hidroxiisonicotinimidoílo



Se suspendió oxima de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (21,7 g, 114 mmol) en DMF
5 (114 ml). Se agregó N-clorosuccinimida (16,7 g, 125 mmol) en tres porciones
para obtener una solución amarilla transparente. Después de agitarse durante 3
horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con Et₂O. La capa
orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se volvieron a
extraer con Et₂O. Los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron
10 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en
SiO₂ (0-60 % de EtOAc/hex, columna Isco de 120 g) para obtener cloruro de 3,5-
dicloro-N-hidroxiisonicotinimidoílo (24,8 g, 110 mmol, 97 % de rendimiento) como
cristales blancuzcos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 2H).

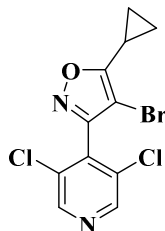
Etapa 3. 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Se agregó etilciclopropano (12,1 ml, 143 mmol), y luego, Et₃N (18,4 ml, 132 mmol)
a una solución a temperatura ambiente de cloruro de 3,5-dicloro-N-
hidroxiisonicotinimidoílo (24,8 g, 110 mmol en DCM (440 ml). Después de
agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
20 concentró hasta secarse al vacío y se absorbió luego en EtOAc/agua. La capa
orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se volvieron a
extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se
filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-
4-il)isoxazol (27,3 g, 107 mmol, 97 % de rendimiento como un sólido amarillo. ¹H
25 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.23-1.07

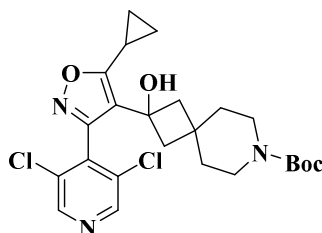
(m, 4H).

Etapla 4. 4-bromo-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Se agregó N-bromosuccinimida (24,8 g, 139 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (27,3 g, 107 mmol) en DMF (143 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas se volvieron a extraer con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un sólido amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-30 % de EtOAc/hex, columna Isco de 220 g) para obtener 4-bromo-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (29,0 g, 74,9 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 2.19 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H).

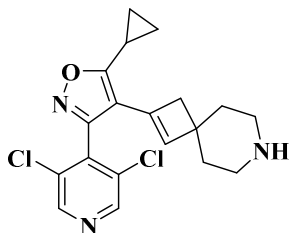
Etapla 5. *Ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



Se agregó lentamente *n*-butil litio (22,5 ml, 56,1 mmol) (durante ~30 minutos) a una solución a -78 °C de 4-bromo-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol (15 g, 44,9 mmol) en THF (150 ml). Después de 10 minutos, *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (10,8 g, 44,9 mmol) como una solución en 8 ml de THF se agregó lentamente a la mezcla de agitación fría. Después de 2,5 h, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de 15 ml de NH₄Cl acuoso

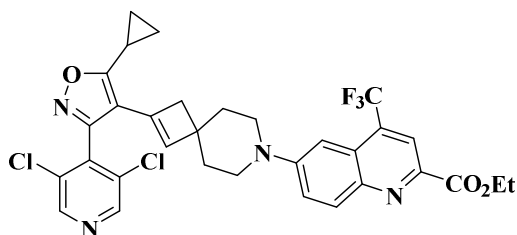
saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo sólido naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/DCM, columna Isco de 220 g, producto que se eluyó como un pico inferior amplio) para obtener *ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il) isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (6,6 g, 13,4 mmol, 30 % de rendimiento) como una espuma de color tostado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 11H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H).

Etapas 6. 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol



Se agregó ácido trifluoroacético (5,8 ml, 76 mmol) a un matraz que contenía *ter*-butil 2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (3,8 g, 7,6 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en EtOAc y se basificó con K₂CO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol como una espuma de color tostado que se usó sin purificación adicional.

Etapas 7. Etil 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



Una suspensión de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (2,0 g, 5,3 mmol), etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (1,9 g, 6,4 mmol) y Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,6 mmol) en dioxano (35 ml) se desgasificó haciendo burbujear el N_2 en la mezcla de agitación durante 10 minutos. Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (0,20 g, 0,27 mmol), y el recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 70 °C. Después de calentar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 80 g) para obtener etil 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (1,2 g, 1,8 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=9.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.32 (ddd, $J=12.8$, 8.5, 3.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (tt, $J=8.4$, 5.1 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H); ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -62.65 (s, 3F).

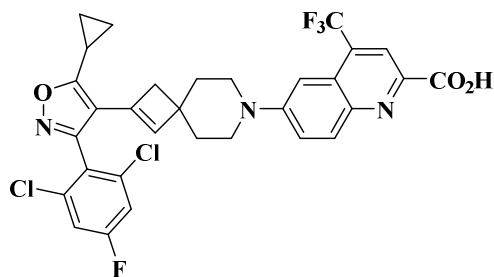
Ejemplo 85. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

Etil 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (1,2 g, 1,8 mmol) se absorbió en THF (12 ml), agua (4,8 ml) y MeOH (1,2 ml) y luego se agregó a la mezcla hidróxido de litio (0,43 g, 18,0 mmol). La reacción se selló y se calentó hasta 50 °C. Después de calentar durante 30 minutos, la mezcla de reacción cruda se cargó en Celite para purificación mediante cromatografía flash de fase inversa C-18 (10-100 % de B en A, A = 10:90:0,1 MeCN:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1

MeCN:H₂O:TFA, gradiente lineal 18 min, columna Gold C-18 Isco de 100 g), las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico, Ejemplo 85 (1,0 g, 1,6 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) *m/z*: 615.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -62.85 (s, 3F); FXR EC₅₀ = 53 nM; ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cyp7a1* = -94 %, *Fgf15* = +19x.

EJEMPLO 86

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

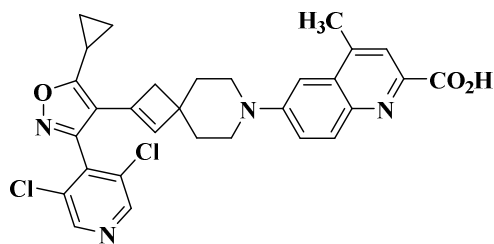


(86)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 632.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.16 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 68 nM.

EJEMPLO 87

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metilquinolin-2-carboxílico

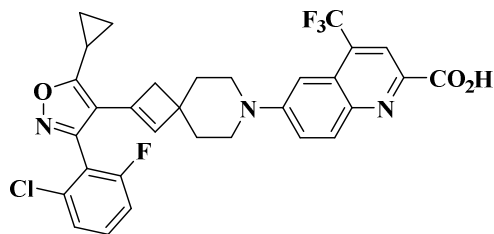


(87)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 85 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato con etil 6-bromo-4-metilquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 561.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.90-8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.27 (ddd, *J*=3.74, 8.58, 12.54 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78-2.03 (m, 4H), 1.27-1.39 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 76 nM.

EJEMPLO 88

10 Ácido 6-(2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

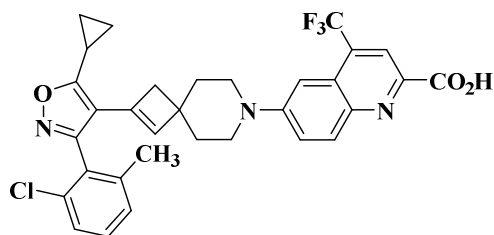


(88)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 597.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (td, *J* = 4.3, 8.5 Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 150 nM.

EJEMPLO 89

Ácido 6-(2-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

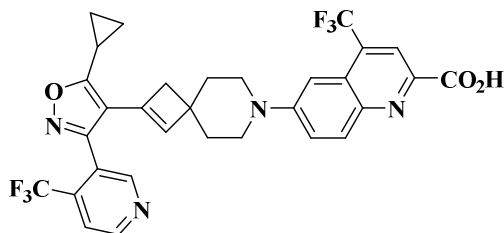


(89)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2-cloro-6-metilbenzaldehído. MS (ESI) m/z : 594.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.6, 9.5 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 2.9, 5.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 202 nM.

EJEMPLO 90

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

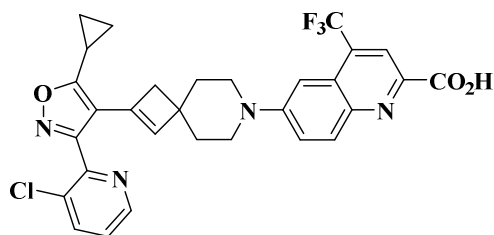


(90)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 615.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.28-1.11 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 195 nM.

EJEMPLO 91

Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



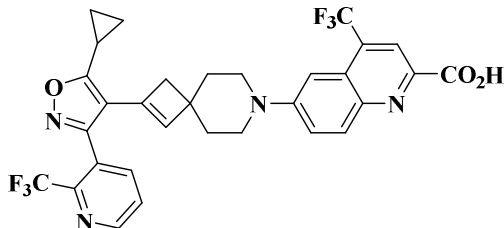
(91)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 581.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.07 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.2$, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.31 (br t, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 219 nM.

10

EJEMPLO 92

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



(92)

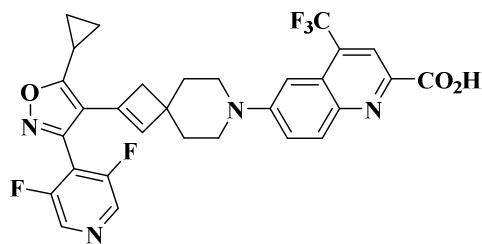
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 615.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (dd, $J = 1.5$, 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 4.7$, 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.65 (ddd, $J = 6.0$, 11.1, 18.2 Hz, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H); FXR EC_{50} = 253 nM.

15

20

EJEMPLO 93

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-difluoropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

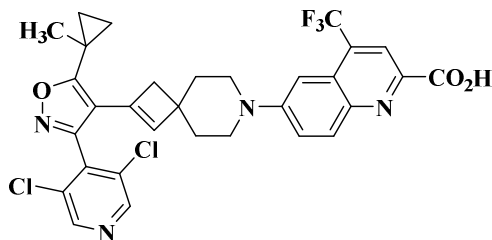


(93)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 3,5-difluoroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 583.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.72 (q, J = 4.9, 5.4 Hz, 4H), 1.27-1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 511 nM.

EJEMPLO 94

Ácido 6-(2-(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

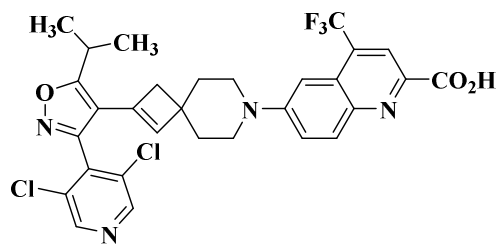


(94)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 85 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con 1-etinil-1-metilciclopropano. MS (ESI) m/z : 629.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.08 (br d, J =9.2 Hz, 1H), 7.85 (br d, J =7.9 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.18 (br t, J =7.3 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H); FXR EC₅₀ = 507 nM.

EJEMPLO 95

Ácido 6-(2-(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-isopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

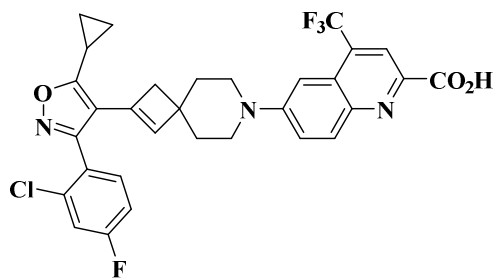


(95)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 85 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con isopropilacetileno. MS (ESI) m/z : 617.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90-8.52 (m, 2H), 8.42 (br d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.18-7.93 (m, 1H), 7.70-7.45 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.44 (br d, $J=6.9$ Hz, 6H), no se observa el OH de ácido, una quinolina C-H en pico de $CDCl_3$; FXR EC_{50} = 37 nM.

EJEMPLO 96

Ácido 6-(2-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

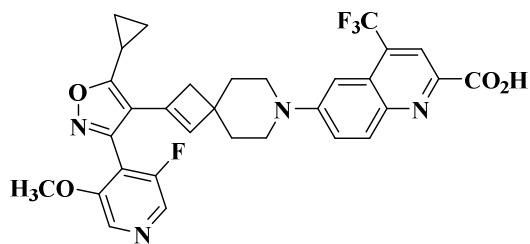


(96)

El compuesto del título se obtuvo como un aislado secundario durante la preparación del Ejemplo 86 mediante la reducción de un cloro durante la etapa de acoplamiento Buchwald catalizada por Pd. MS (ESI) m/z : 598.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.21 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (br dd, $J=8.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.61 (br d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.44-3.24 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.35-1.05 (m, 5H) Faltan señales adicionales debido a la supresión de agua en el experimento de ^1H RMN; FXR EC_{50} = 869 nM.

EJEMPLO 97

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3-fluoro-5-metoxipiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

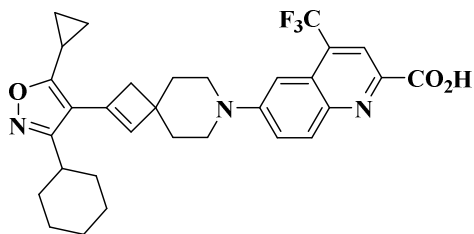


(97)

El compuesto del título se obtuvo como un aislado adicional durante la preparación del Ejemplo 93 mediante el desplazamiento de un flúor con MeOH durante la etapa de hidrólisis. MS (ESI) m/z : 595.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.21 (q, J = 3.5, 6.1 Hz, 4H); FXR EC_{50} = 1940 nM.

EJEMPLO 98

10 Ácido 6-(2-(3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

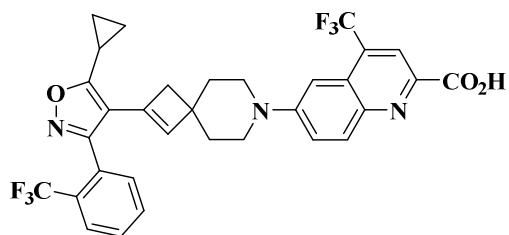


(98)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con ciclohexancarbaldehído. MS (ESI) m/z : 552.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.21 (dq, J = 5.3, 8.6 Hz, 1H), 1.97-1.22 (m, 8H), 1.47-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 1720 nM.

EJEMPLO 99

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



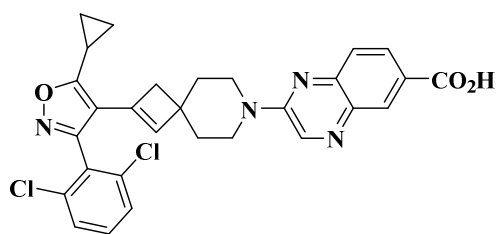
(99)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2-(trifluorometil) benzaldehído. MS (ESI) m/z : 614.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 7.51 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.67-5.86 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.36 (br d, $J=3.58$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.11-1.40 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 92 nM.

Método general D

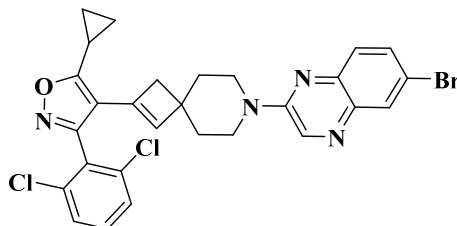
EJEMPLO 100

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carboxílico



(100)

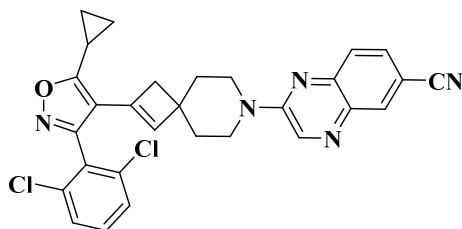
Etapa 1. 4-(7-(6-bromoquinoxalin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



Una suspensión de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (25 mg, 0,07 mmol, síntesis descrita en el Método general A), 6-bromo-2-cloroquinoxalina (19,5 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (43,4 mg, 0,13 mmol) en dioxano (0,3 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla

durante 5 minutos. Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (2,59 mg, 3,33 μ mol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 4-(7-(6-bromoquinoxalin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (26 mg, 0,04 mmol, 64 % de rendimiento) como una goma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (dt, *J*=13.5, 5.1 Hz, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.21 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.76 (t, *J*=5.6 Hz, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H).

Etapla 2. 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carbonitrilo



Un vial para microondas que contenía 4-(7-(6-bromoquinoxalin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (20 mg, 0,03 mmol), Xantfos (4,0 mg, 6,9 μ mol), Pd₂(dba)₃ (6,3 mg, 6,9 μ mol) y cianuro de zinc (4,0 mg, 0,03 mmol) se purgó tres veces con nitrógeno, y se agregó DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0 a 100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carbonitrilo (11,5 mg, 0,02 mmol, 60 % de rendimiento) como una goma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.02 (dt, *J*=13.5, 5.0 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.46 (s,

2H), 2.20 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H).

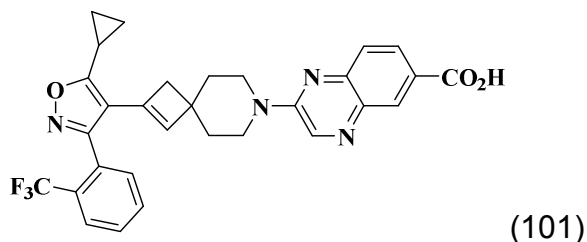
Ejemplo 100. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carboxílico

5 A una solución de 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carbonitrilo (11,5 mg, 0,02 mmol) en EtOH (72,5 μ l), se agregó NaOH (21,8 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C durante 2h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna flash C-18 (10-100 % de B
10 en A, A = 10:90:0,1 MeCN:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA, gradiente lineal 18 min, columna Gold C-18 Isco de 24 g), las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carboxílico (9,6 mg, 0,017 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)
15 m/z : 546.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=1.87, 8.69$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.58$ Hz, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (td, $J=4.98, 13.59$ Hz, 2H), 3.52-3.73 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.72 (br t, $J=5.50$ Hz, 4H), 1.07-1.40 (m, 6H); FXR EC₅₀ = 33 nM.

20

EJEMPLO 101

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-6-carboxílico

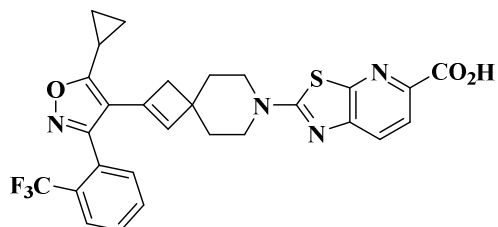


El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo
25 100 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzalaldehído. MS (ESI) m/z : 547.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.81-8.91 (m, 1H), 8.50 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=1.98, 8.80$ Hz, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.46-7.57

(m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96-4.35 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.63-1.90 (m, 4H), 1.10-1.44 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 17 nM.

EJEMPLO 102

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico

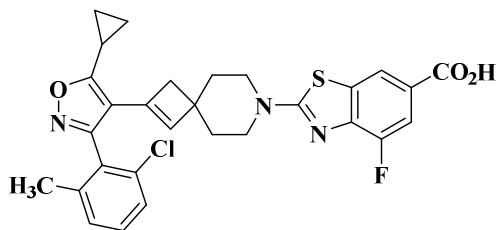


(102)

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 62 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2-(trifluorometil) benzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 553.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (br d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.83 (br d, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.46 (br d, *J*=6.60 Hz, 1H), 5.57-5.82 (m, 1H), 3.78 (br d, *J*=11.55 Hz, 2H), 3.46-3.65 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.15 (br d, *J*=4.68 Hz, 1H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 18 nM.

EJEMPLO 103

Ácido 2-(2-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

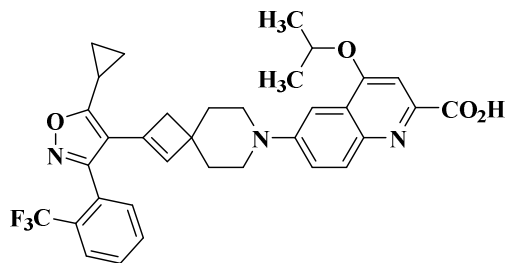


(103)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-metilbenzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 549.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.24-1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 19 nM.

EJEMPLO 104.

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico

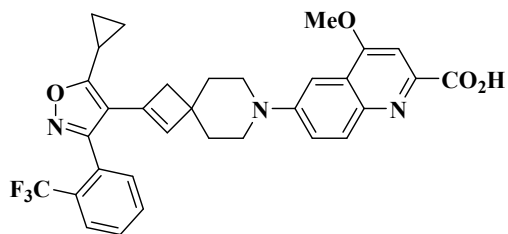


(104)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 99 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil) quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 604.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.08-8.36 (m, 1H), 7.83-8.03 (m, 2H), 7.64-7.82 (m, 3H), 7.51 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.20-5.46 (m, 1H), 3.62 (br s, 4H), 2.42 (br s, 2H), 2.29 (br d, $J=4.40$ Hz, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.60 (br s, 6H), 1.20 (br s, 4H); FXR EC_{50} = 59 nM.

EJEMPLO 105

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico

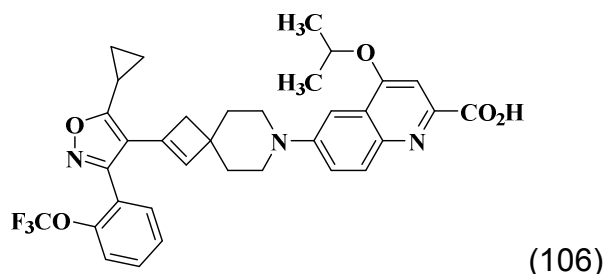


(105)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 99 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil) quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-metoxiquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 576.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.10 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.43 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.61-5.86 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 4H); FXR EC_{50} = 62 nM.

EJEMPLO 106

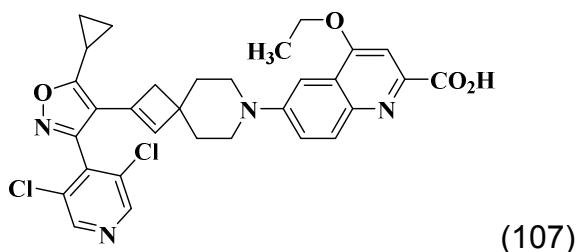
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 104 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 620.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (br d, $J=9.63$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=1.38, 7.70$ Hz, 1H),
 10 7.42 (br d, $J=7.15$ Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.39 (td, $J=3.78, 12.52$ Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.19 (br t, $J=4.95$ Hz, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.62 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 1.30 (dd, $J=2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.17 (dd, $J=2.61, 8.39$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 21$ nM.

EJEMPLO 107

- 15 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico

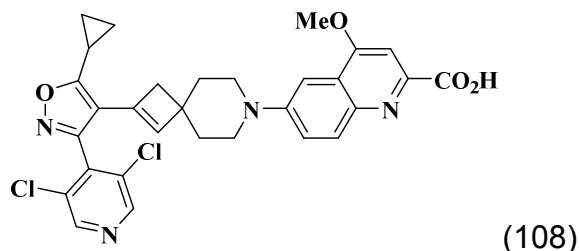


- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 72 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br d, $J=9.46$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.59 (d, $J=7.04$ Hz, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.14-2.27 (m,
- 20

1H), 1.82 (br s, 4H), 1.67 (t, $J=7.04$ Hz, 3H), 1.06-1.50 (m, 4H); FXR EC_{50} = 31 nM.

EJEMPLO 108

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico

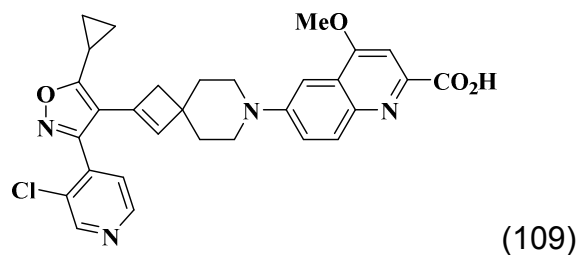


(108)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 107 mediante el reemplazo de metil 6-bromo-4-etoxiquinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-metoxiquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 577.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.68 (s, 2H), 8.11 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=2.53, 9.57$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13-2.36 (m, 1H), 1.81 (br d, $J=4.18$ Hz, 4H), 1.17-1.34 (m, 4H); FXR EC_{50} = 32 nM; ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cyp7a1* = -97 %, *Fgf15* = +14x.

EJEMPLO 109

Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



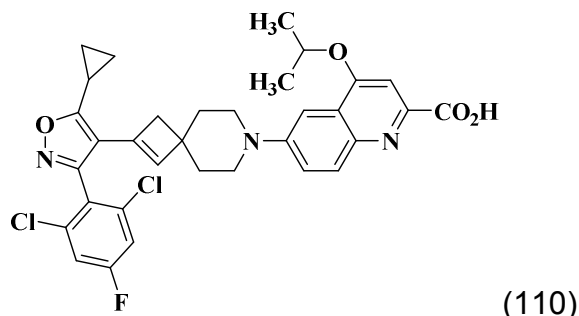
(109)

El compuesto del título se obtuvo como un aislado secundario durante la preparación del Ejemplo 108 mediante la reducción de un cloro durante la etapa de acoplamiento Buchwald catalizada por Pd. MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m,

2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d, $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR $EC_{50} = 140$ nM.

EJEMPLO 110

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico

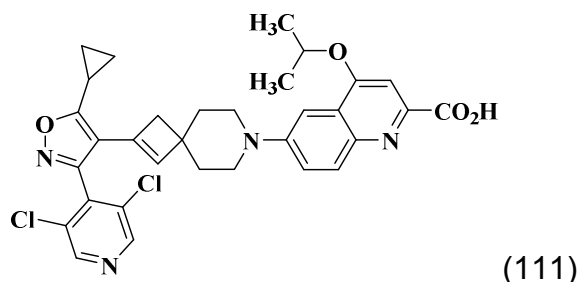


(110)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 104 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 622.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.36-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.81 (br d, $J=10.2$ Hz, 4H), 1.50 (br s, 6H), 1.28 (br s, 2H), 1.14 (br d, $J=7.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 37$ nM.

EJEMPLO 111

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



(111)

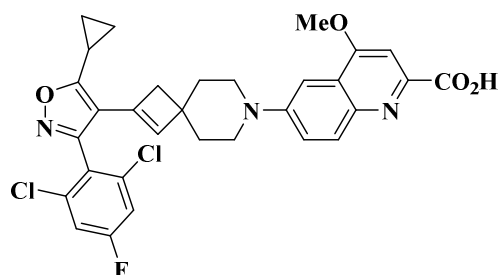
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 104 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 605.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.73 (s, 2H), 8.18 (d, $J=9.63$ Hz,

1H), 7.98 (br d, $J=2.75$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.87-6.03 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.40 (td, $J=4.47, 8.67$ Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 4H), 1.61 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 1.03-1.34 (m, 4H); FXR EC_{50} = 47 nM.

5

EJEMPLO 112

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



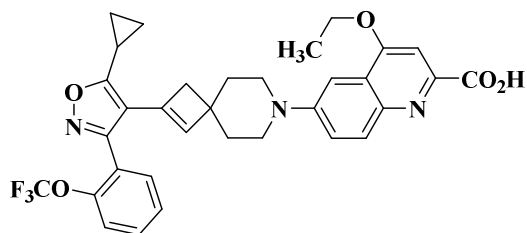
(112)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 108 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotininaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 1.83 (br d, $J=12.4$ Hz, 4H), 1.30 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 54 nM.

15

EJEMPLO 113

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico



(113)

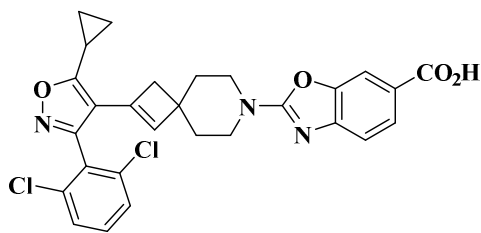
20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 72 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z :

606.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (br d, *J*=9.35 Hz, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.47-7.66 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 5.70-5.99 (m, 1H), 4.60 (q, *J*=6.97 Hz, 2H), 3.53-3.77 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.11-1.23 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 116 nM.

EJEMPLO 114

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico

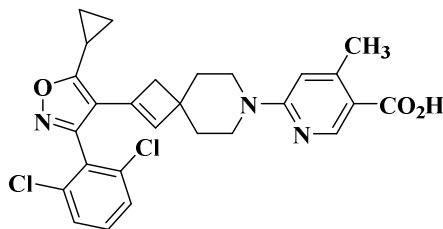


(114)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-clorobenzo[d]oxazol-6-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 536.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78-7.92 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=8.16 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.11-1.29 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 127 nM.

EJEMPLO 115

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metilnicotínico



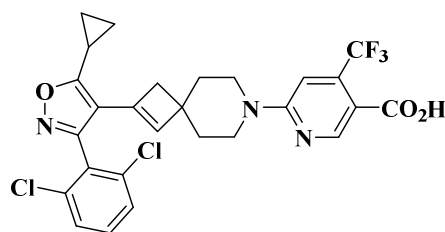
(115)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoro-4-metilnicotinato. MS (ESI) *m/z*: 510.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.63-7.70 (m,

2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71-6.02 (m, 1H), 3.81 (br d, $J=13.43$ Hz, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.08-1.34 (m, 4H); FXR EC_{50} = 132 nM.

EJEMPLO 116

- 5 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)nicotínico

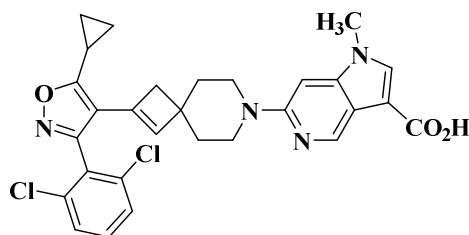


(116)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato. MS (ESI) m/z : 564.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=7.02$, 8.85 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77-6.14 (m, 1H), 3.88 (br d, $J=13.43$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.56 (br s, 4H), 1.21 (br d, $J=8.24$ Hz, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H); FXR EC_{50} = 135 nM.

EJEMPLO 117

- 15 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxílico



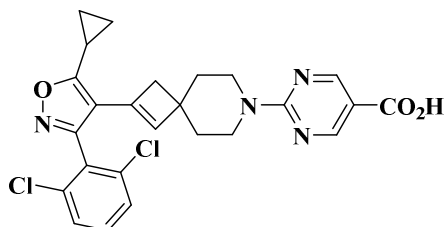
(117)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=7.02$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 5.74-5.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.29 (br

s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (br d, $J=16.48$ Hz, 4H), 1.05-1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 139 nM.

EJEMPLO 118

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)pirimidin-5-carboxílico

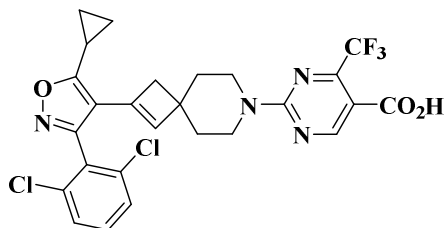


(118)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloropirimidin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 497.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 3.94-4.27 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 171 nM.

EJEMPLO 119

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

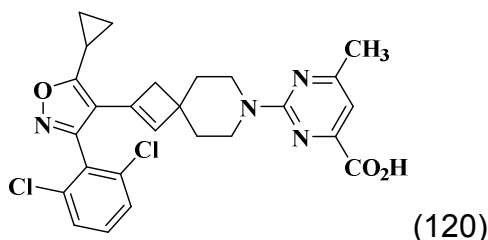


(119)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 565.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (br d, $J=7.02$ Hz, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.09-1.30 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 316 nM.

EJEMPLO 120

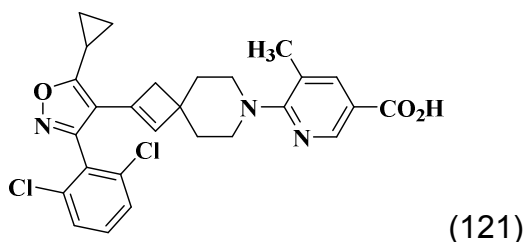
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato. MS (ESI) m/z : 511.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.71 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.99 (br d, $J=12.82$ Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (br s, 4H), 1.07-1.26 (m, 4H), faltan
10 señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 1390 nM.

EJEMPLO 121

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-5-metilnicotínico

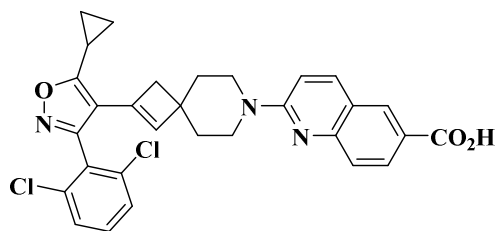


- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoro-5-metilnicotinato. MS (ESI) m/z : 510.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.52-7.76 (m, 3H), 5.74-5.94 (m, 1H), 3.08-3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52-1.85 (m, 4H), 1.18-1.35 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2590 nM.

EJEMPLO 122

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico

il)quinolin-6-carboxílico

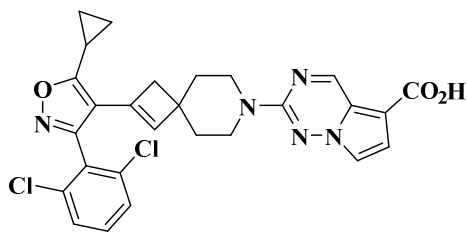


(122)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,3-bispiridin-3-carboxilato con metil 2-cloroquinolin-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 546.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.52-8.61 (m, 1H), 8.45 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=1.51, 8.67$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.11 (br d, $J=14.03$ Hz, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.90 (br t, $J=4.26$ Hz, 4H), 1.14-1.33 (m, 4H); FXR EC_{50} = 40 nM.

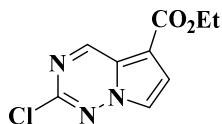
EJEMPLO 123

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico



(123)

Etapa 1. Etil 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato



Una mezcla de etil 2,4-dicloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato (1,3 g, 3,4 mmol) y acetato de sodio (3,8 g, 45,9 mmol) en una mezcla de EtOAc (80 ml) y 2-propanol (16 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Después de 2,5 h, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-100 % de

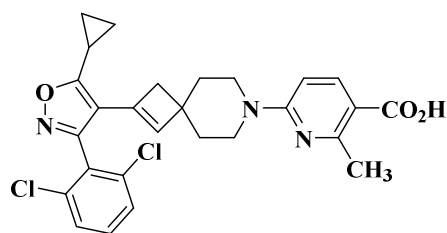
EtOAc/hexanos, columna Isco de 80 g) para obtener etil 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato (470 mg, 2,1 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z : 226.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

Ejemplo 123. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato. MS (ESI) m/z : 535.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.19 (br s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 7.04 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 40 nM.

EJEMPLO 124

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-2-metilnicotínico



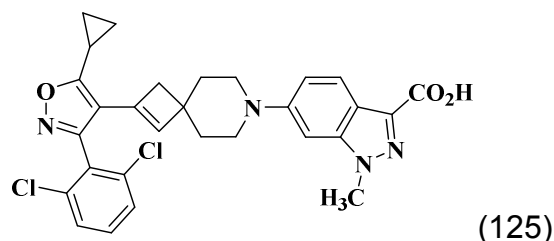
(124)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-cloro-2-metilnicotinato. MS (ESI) m/z : 510.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.90 (br d, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 6.65 (br d, $J=8.92$ Hz, 1H), 5.76-5.97 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.10-1.25 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 78 nM.

EJEMPLO 125

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-

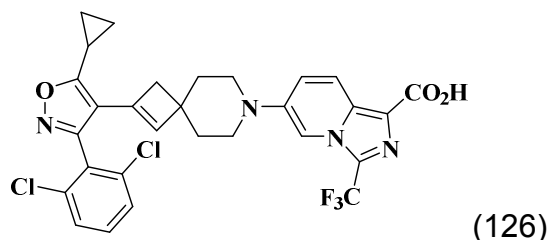
il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



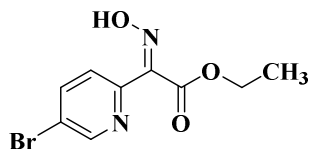
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-bromo-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 549.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR EC_{50} = 96 nM.

EJEMPLO 126

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

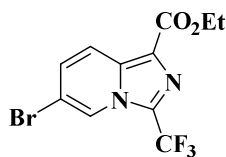


Etapla 1. Etil 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato



Se agregó nitrito de sodio (28,3 mg, 0,41 mmol) en agua (0,5 ml) a la mezcla de etil 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato (100 mg, 0,41 mmol) en AcOH (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se agregó agua (0,5 ml). La agitación se mantuvo durante 1 h, y la mezcla de reacción se basificó con K_2HPO_4 acuoso 1 M, hasta pH 8-9. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Etil 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato



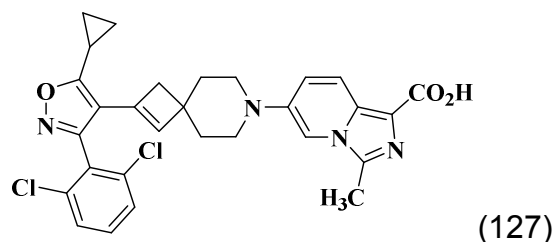
Se suspendió etil 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato (4,5 g, 16,5 mmol) en THF (50 ml). Se agregó TFA (6,2 ml), y luego se agregó en porciones polvo de zinc (2,2 g, 33,0 mmol). Se agregó anhídrido trifluoroacético (4,7 ml, 33,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Se agregó piridina (25 ml) al residuo, y luego se agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (4,7 ml, 33,0 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 80 g) para obtener etil 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato (5 g, 14,8 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 126. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

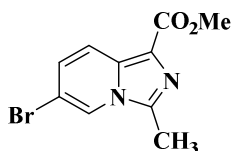
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,3-bispiridin-3-carboxilato con etil 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 603.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.11-8.18 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.46 (dd, *J*=1.79, 10.04 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.06 (ddd, *J*=3.30, 8.60, 12.04 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.59-1.91 (m, 4H), 1.05-1.37 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 102 nM.

EJEMPLO 127

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico



Etapa 1. Metil 6-bromo-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato



Se agregó carbonato de potasio (0,14 g, 0,98 mmol) a una solución de ácido 6-bromo-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (0,1 g, 0,39 mmol) en DMF (0,78 ml). Después de 5 minutos, se agregó yodometano (0,04 ml, 0,59 mmol) a la suspensión espesa, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener cristales blancos de una pureza adecuada para usar en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J=9.6, 1.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.14 (dd, J=9.7, 1.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

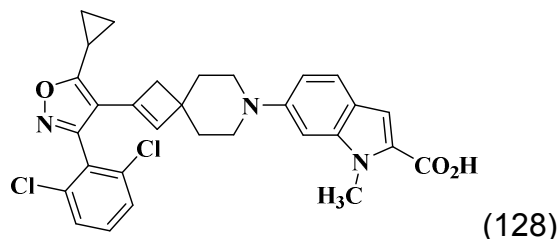
Ejemplo 127. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 126 mediante el reemplazo de etil 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato con metil 6-bromo-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.96-8.14 (m, 1H), 7.41-7.70 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J*=3.58, 8.73, 12.17 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.66-1.90 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 267 nM.

EJEMPLO 128

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

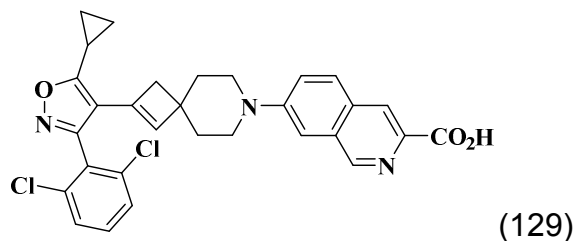
il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 287 nM.

EJEMPLO 129

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)isoquinolin-3-carboxílico

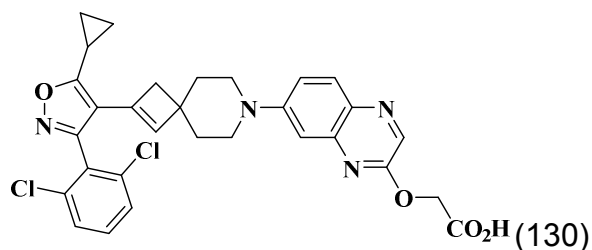


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 7-cloroisoquinolin-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19-8.84 (m, 1H), 8.66-8.34 (m, 1H), 8.05-7.69 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br d, $J=2.6$ Hz, 3H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 341 nM.

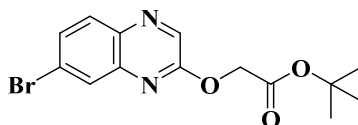
EJEMPLO 130

Ácido 2-((7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

en-7-il)quinoxalin-2-il)oxi)acético



Etapas 1. *ter*-butil 2-((7-bromoquinoxalin-2-il)oxi)acetato



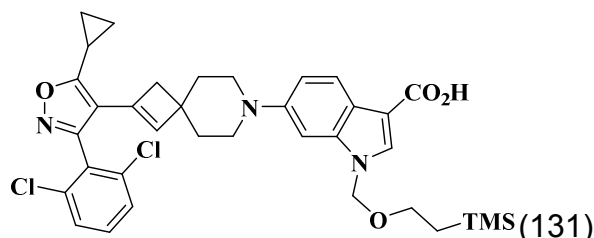
- 5 Se agregó carbonato de potasio (0,10 g, 0,75 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 7-bromoquinoxalin-2-ol (11 g, 0,5 mmol) en acetona (5 ml). Después de 5 minutos, se agregó *ter*-butil 2-bromoacetato (0,15 g, 0,75 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40 g) para obtener *ter*-butil 2-((7-bromoquinoxalin-2-il)oxi)acetato (26 mg, 0,07 mmol, 15 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 340.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.67 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=1.98 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=2.20, 8.80 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

Ejemplo 130. Ácido 2-((7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-il)oxi)acético

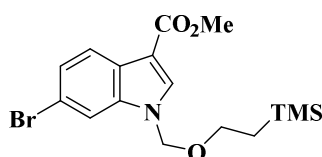
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-carboxilato con *ter*-butil 2-((7-bromoquinoxalin-2-il)oxi)acetato e hidrólisis de *ter*-butil éster con TFA en lugar de LiOH. MS (ESI) *m/z*: 577.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.02 Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 7.37 (d, *J*=2.64 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.39 (dt, *J*=4.29, 8.53 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 373 nM.

EJEMPLO 131

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carboxílico



5 Etapa 1. Metil 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato



Se agregó hidruro de sodio (48,0 mg, 1,2 mmol) a una solución a temperatura ambiente de metil 6-bromo-1H-indol-3-carboxilato (0,25 g, 1,0 mmol) en THF (50 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se agregó SEM-Cl (0,21 ml, 1,2 mmol), y la suspensión resultante se agitó a 25 °C durante la noche. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción para obtener un precipitado pegajoso. El solvente se decantó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-30 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener metil 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato (0,36 g, 0,83 mmol) como una goma. MS (ESI) *m/z*: 384.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=1.65 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=1.65, 8.53 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.29 (br t, *J*=7.15 Hz, 3H), -0.23-0.22 (m, 11H).

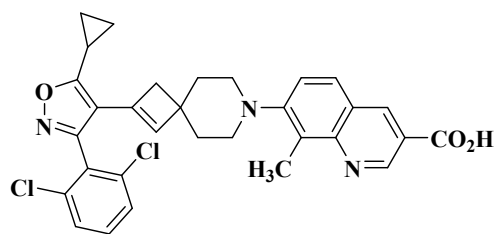
20 Ejemplo 131. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 664.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.35 Hz, 1H), 7.44-

7.67 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 445$ nM.

EJEMPLO 132

- 5 Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-8-metilquinolin-3-carboxílico



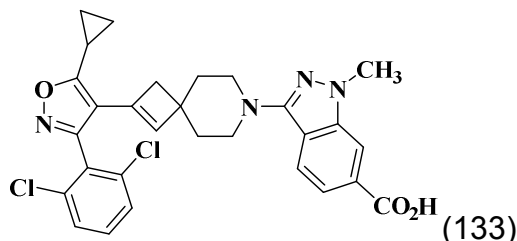
(132)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 7-bromo-8-metilquinolin-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 560.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 9.11-9.45 (m, 2H), 8.14 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.42-7.65 (m, 3H), 5.83-6.00 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.18-1.43 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 958$ nM.

15

EJEMPLO 133

- Ácido 3-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico



(133)

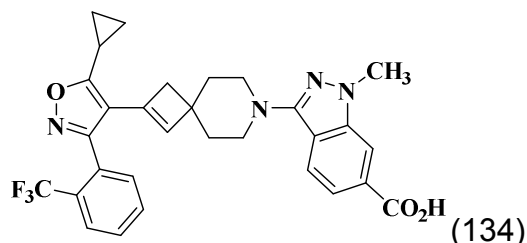
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 7 mediante el reemplazo de metil 6-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato con metil 3-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 549.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22

20

(m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 1175 nM.

EJEMPLO 134

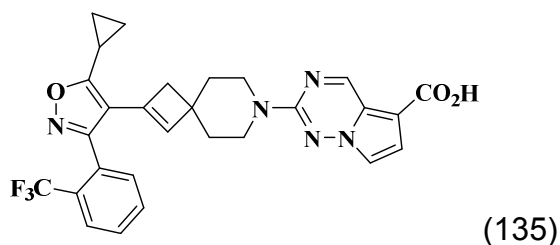
Ácido 3-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 133 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 549.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.07-8.17 (m, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.69 (br d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=6.88 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.71 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.97 (m, 5H), 1.06-1.33 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 3314 nM.

EJEMPLO 135

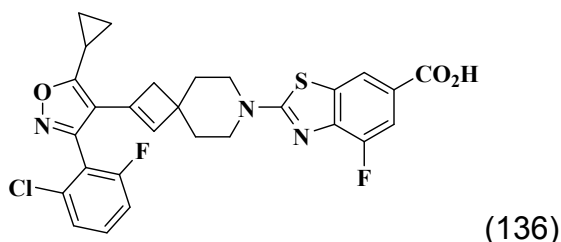
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 123 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) *m/z*: 536.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.00-9.33 (m, 2H), 8.10 (d, *J*=9.46 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.67-7.83 (m, 3H), 7.51 (dd, *J*=1.65, 7.15 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.76-4.07 (m, 2H), 3.58 (br dd, *J*=6.05, 13.75 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.76 (t, *J*=5.61 Hz, 4H), 1.10-1.38 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 87 nM.

EJEMPLO 136

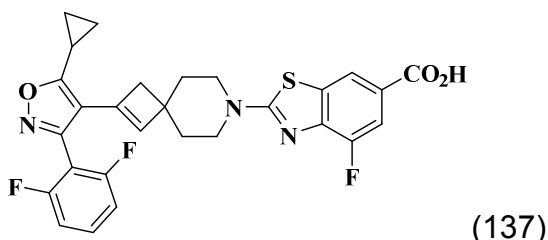
Ácido 2-(2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 554.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.33 (dt, J = 3.4, 8.3 Hz, 1H), 1.65 (q, J = 4.8, 5.3 Hz, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 37 nM.
- 10

EJEMPLO 137

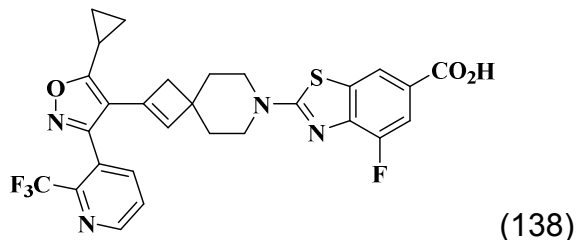
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-difluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 538.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br s, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.18 (dtd, J = 3.6, 6.5, 29.1 Hz, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 155 nM.
- 20

EJEMPLO 138

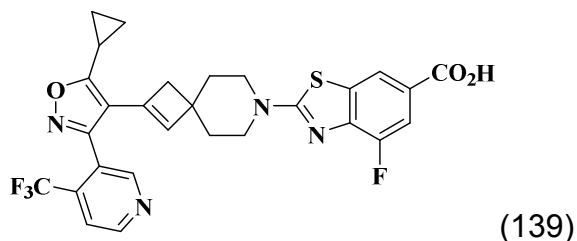
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 571.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.5, 11.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.28-1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 319 nM.

EJEMPLO 139

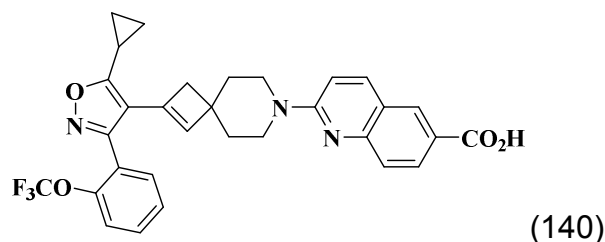
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 1 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 482 nM.

EJEMPLO 140

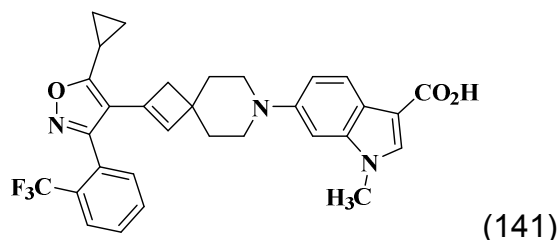
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 122 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 562.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J =9.34 Hz, 1H), 7.88-8.05 (m, 1H), 7.68 (br t, J =7.70 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.25 (br d, J =9.34 Hz, 1H), 5.79-6.01 (m, 1H), 3.95 (br d, J =12.79 Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.43-3.64 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.37 (m, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.12-1.27 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 133 nM.

EJEMPLO 141

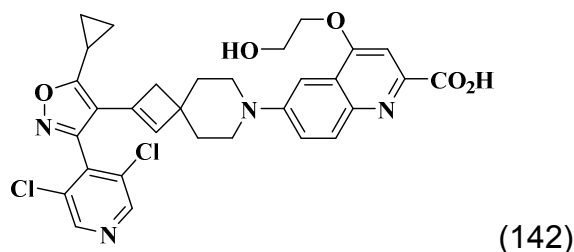
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



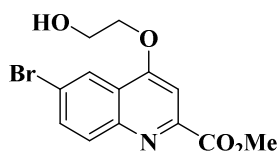
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 8 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 548.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.27 (d, J =8.58 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d, J =1.98 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, J =2.20, 8.80 Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 142 nM.

EJEMPLO 142

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxílico



Etapa 1. Metil 6-bromo-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxilato



Metil 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato (0,25 g, 0,87 mmol), 2-bromoetan-1-ol (0,19 ml, 2,7 mmol) y carbonato de potasio (0,37 g, 2,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentaron hasta 80 °C. Después de 16 horas, se agregó 2-bromoetan-1-ol adicional (0,19 ml, 2,7 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con el uso de cromatografía en gel de sílice para aislar metil 6-bromo-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxilato (0,25 g, 0,78 mmol, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.35 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H).

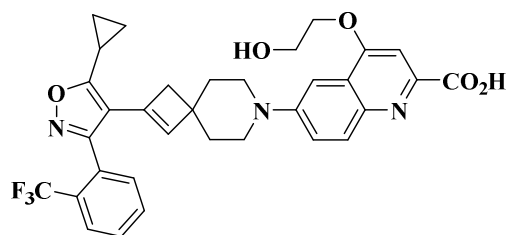
Ejemplo 142. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 85 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 606.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.74 (s, 2H), 8.13 (d, *J*=9.63 Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.11 (br d, *J*=3.85 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 4H), 1.28-1.55 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 147 nM.

EJEMPLO 143

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

en-7-il)-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxílico

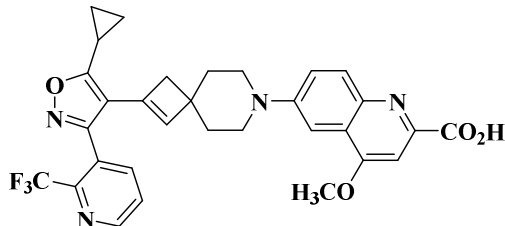


(143)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 142 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 606.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7.84-7.99 (m, 2H), 7.76 (t, $J=8.12$ Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 5.65-5.90 (m, 1H), 4.36 (t, $J=4.54$ Hz, 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.00-1.33 (m, 4H); FXR EC_{50} = 159 nM.

EJEMPLO 144

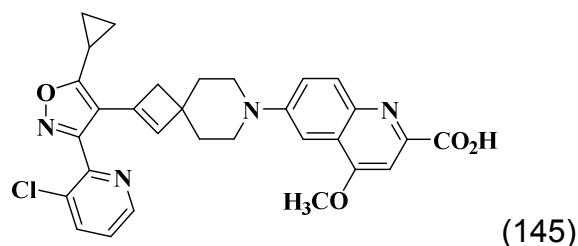
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 108 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 577.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.13-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 4.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.23-1.05 (m, 4H); FXR EC_{50} = 156 nM.

EJEMPLO 145

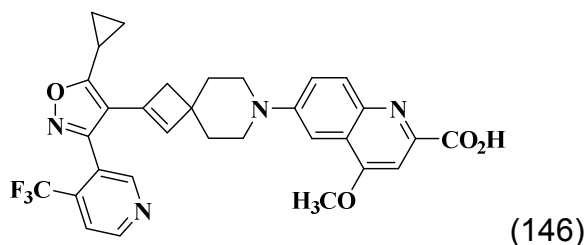
Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 108 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$;
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H),
 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.7, 8.3 Hz,
 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18 (br t, J
 = 9.4 Hz, 2H), 2.34 (br s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 4H), faltan señales
 adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 160 nM.

EJEMPLO 146

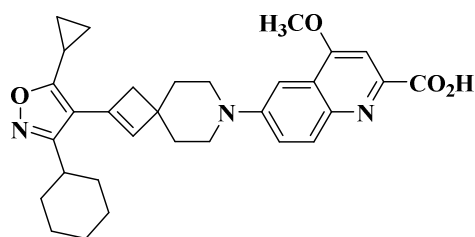
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-
 azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 108 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z :
 577.2 $[M+H]^+$; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s,
 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J =
 2.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), δ 1.25-
 1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de
 agua; FXR EC₅₀ = 185 nM.

EJEMPLO 147

Ácido 6-(2-(3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-
 metoxiquinolin-2-carboxílico

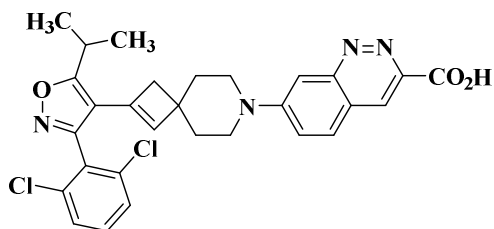


(147)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 108 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con ciclohexancarbaldehído. MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 6H), 1.11-0.95 (m, 4H); FXR EC_{50} = 1063 nM.

EJEMPLO 148

10 Ácido 7-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)cinolin-3-carboxílico

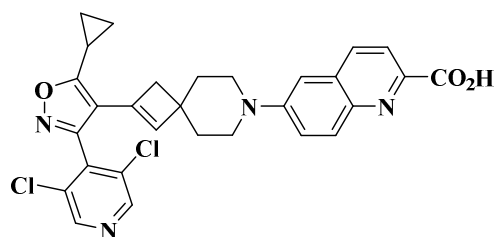


(148)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 53 mediante el reemplazo de ciclopropilacetileno con isopropilacetileno. MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (br dd, J =4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.43 (br d, J =6.9 Hz, 6H); FXR EC_{50} = 548 nM.

EJEMPLO 149

20 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico

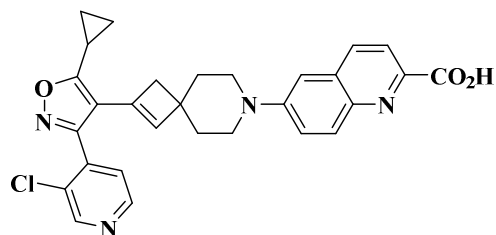


(149)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=12.7$, 9.0 Hz, 2H), 7.75-7.57 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.17 (br d, $J=2.6$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 205 nM.

EJEMPLO 150

10 Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico

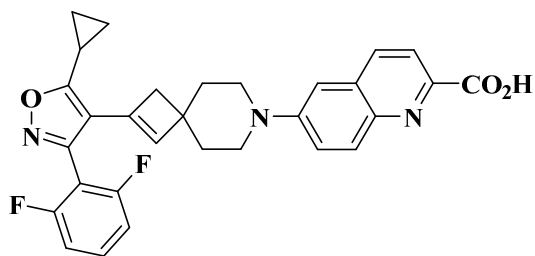


(150)

El compuesto del título se obtuvo como un aislado secundario durante la preparación del Ejemplo 149 de la reducción de un cloro durante la etapa de acoplamiento Buchwald catalizada por Pd. MS (ESI) m/z : 513.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.69 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.20 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (br dd, $J=12.1$, 9.0 Hz, 2H), 7.68 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 4345 nM.

EJEMPLO 151

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico

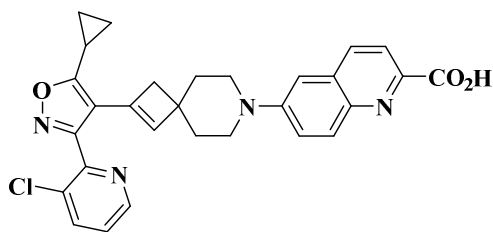


(151)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-difluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.0, 13.8 Hz, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 12.1, 22.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (ddd, J = 5.2, 8.5, 13.2 Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 4H); FXR EC_{50} = 1991 nM.

EJEMPLO 152

10 Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico

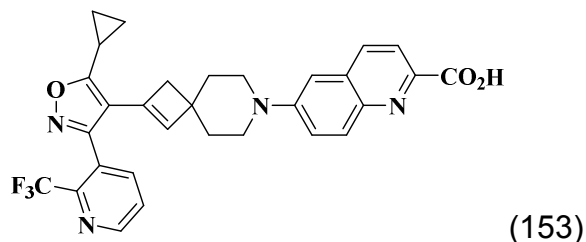


(152)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (br d, J =4.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br d, J =8.0 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br d, J =5.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.26 (br d, J =5.7 Hz, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.20 (br d, J =7.7 Hz, 2H), 1.14 (br d, J =2.0 Hz, 2H) los picos adicionales se perdieron bajo la señal de DMSO; FXR EC_{50} = 1633 nM.

EJEMPLO 153

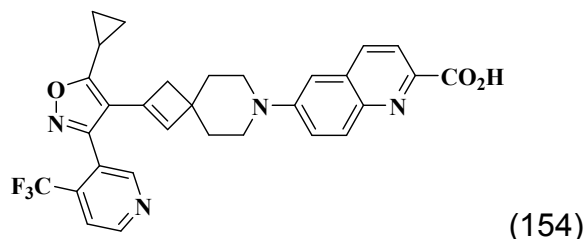
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.26-1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 1282 nM.

EJEMPLO 154

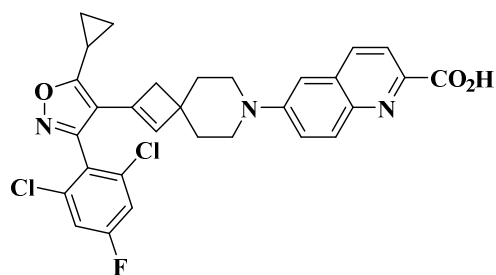
10 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.24-1.11 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 554 nM.

EJEMPLO 155

20 Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico

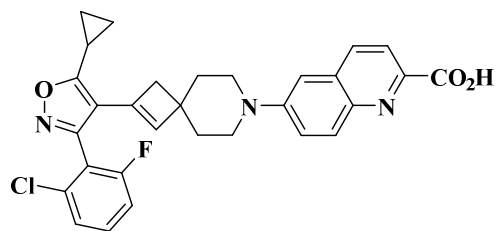


(155)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-dicloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 564.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.96 (br t, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.69 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.35-3.07 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.22 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.15 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H) señales adicionales perdidas debido a la supresión de agua en el experimento ^1H RMN; FXR EC_{50} = 523 nM.

EJEMPLO 156

Ácido 6-(2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinolin-2-carboxílico



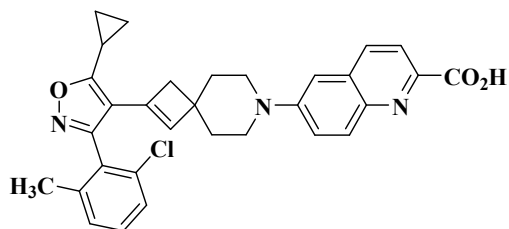
(156)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 530.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 15.1$ Hz, 2H), 7.66 (q, $J = 7.4, 10.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR EC_{50} = 326 nM.

EJEMPLO 157

Ácido 6-(2-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

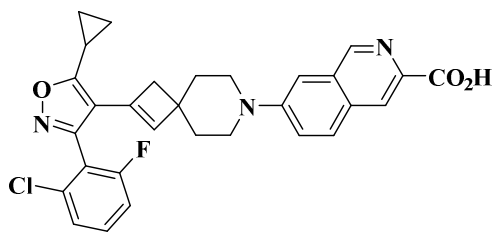
en-7-il)quinolin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 20 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-metilbenzaldehído. MS (ESI) m/z : 526.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.35 (q, J = 12.5 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 223 nM.

EJEMPLO 158

Ácido 7-(2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)isoquinolin-3-carboxílico

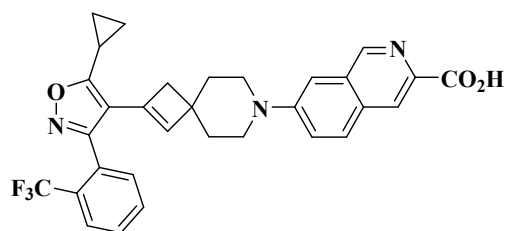


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 129 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 530.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.34 (tt, J = 5.0, 8.2 Hz, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.27-1.09 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 459 nM.

EJEMPLO 159

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

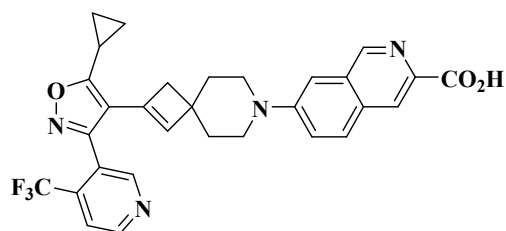
en-7-il)isoquinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 129 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 546.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=13.4$, 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, $J=9.2$, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br dd, $J=12.6$, 5.2 Hz, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.02 (d, $J=6.2$ Hz, 1H) las señales adicionales de los protones se perdieron debido a la supresión de agua; FXR EC_{50} = 254 nM.

EJEMPLO 160

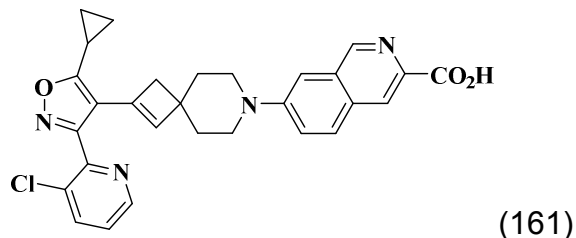
Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)isoquinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 129 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 1608 nM.

EJEMPLO 161

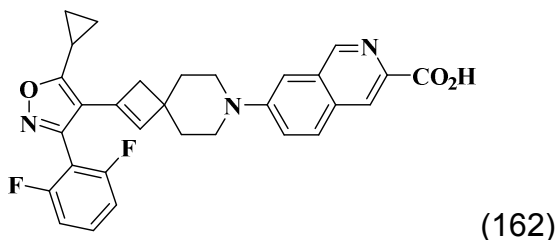
Ácido 7-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) isoquinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 129 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.69 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.67-3.41 (m, 1H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.21 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.14 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 2324 nM.

EJEMPLO 162

Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)isoquinolin-3-carboxílico

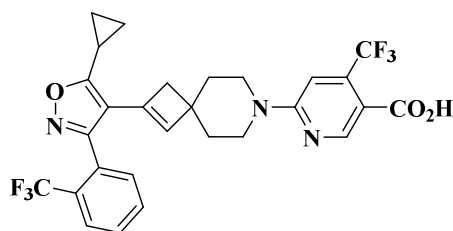


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 129 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2,6-difluorobenzaldehído. MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.70 (q, $J = 6.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2824 nM.

EJEMPLO 163

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-

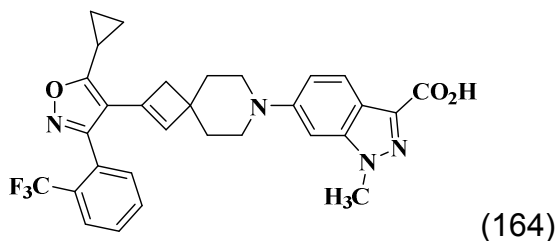
en-7-il)-4-(trifluorometil)nicotínico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 116 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 564.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.93$ Hz, 1H), 7.79 (br dd, $J=7.63$, 11.90 Hz, 2H), 7.56 (br d, $J=7.02$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.72-4.11 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.44$ Hz, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 344 nM.

EJEMPLO 164

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

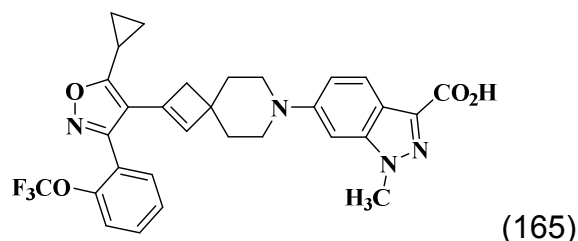


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 125 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.27 (d, $J=8.58$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=2.20$, 8.80 Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR EC_{50} = 392 nM.

EJEMPLO 165

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-

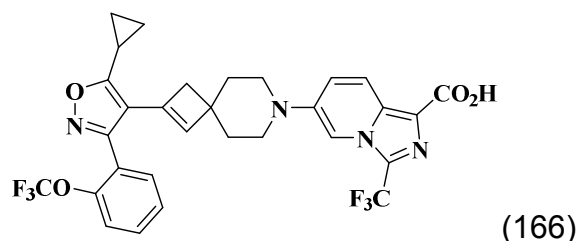
1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 125 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 565.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74-7.67 (m, 1H), 7.65 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.38 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.27 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.12 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 2975 nM.

EJEMPLO 166

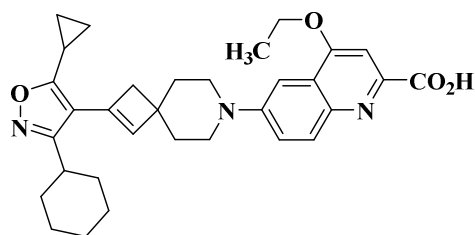
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 126 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometoxi)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 619.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 5H), 5.82-5.99 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.35 (m, 1H), 1.56-1.86 (m, 4H), 1.05-1.33 (m, 4H); FXR EC_{50} = 494 nM.

EJEMPLO 167

Ácido 6-(2-(3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico

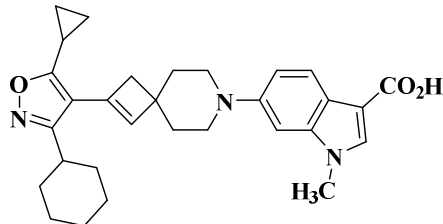


(167)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 72 mediante el reemplazo de 2-(trifluorometil)benzaldehído con ciclohexancarbaldehído. MS (ESI) m/z : 528.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.17-1.61 (m, 8H), 1.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.47-1.16 (m, 6H), 1.11-0.94 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 3096$ nM.

EJEMPLO 168

Ácido 6-(2-(3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

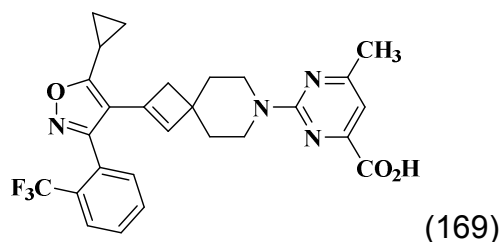


(168)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 8 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con ciclohexancarbaldehído. MS (ESI) m/z : 486.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 br (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.20 (tt, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.04-1.64 (m, 8H), 1.52-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR $EC_{50} = 3972$ nM.

EJEMPLO 169

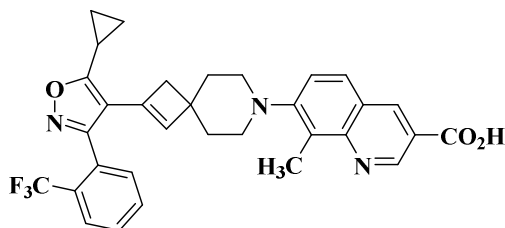
Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 120 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 511.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (br d, J =7.63 Hz, 1H), 7.70-7.87 (m, 2H), 7.56 (br d, J =7.32 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.92 (m, 1H), 3.97 (br d, J =13.12 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (br s, 4H), 1.15-1.26 (m, 2H), 1.11 (br d, J =2.14 Hz, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 1300 nM.

EJEMPLO 170

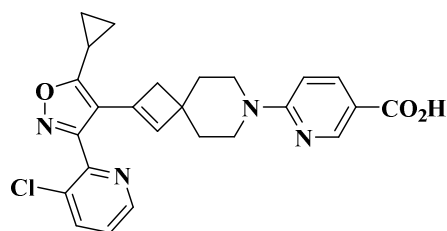
Ácido 7-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-8-metilquinolin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 132 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 560.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, J =8.53 Hz, 1H), 7.93 (d, J =9.35 Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, J =2.20 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, J =5.09, 11.97 Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1747 nM.

EJEMPLO 171

Ácido 6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico

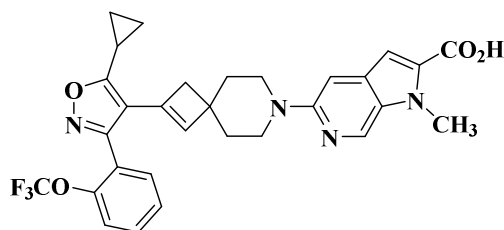


(171)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 2 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) m/z : 463.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.2$, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.2$, 4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.27 (dd, $J=10.5$, 6.0 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 1.53 (br t, $J=5.2$ Hz, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.1$ Hz, 1H); FXR EC_{50} = 1871 nM.

EJEMPLO 172

Ácido 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

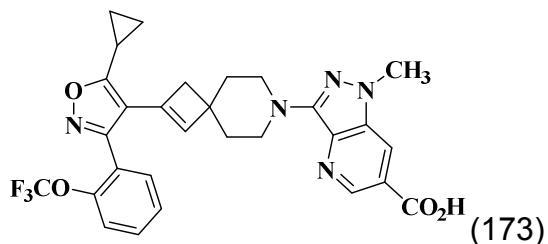


(172)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 17 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con etil 5-cloro-1-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 565.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.47-7.64 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.15 (br d, $J=9.16$ Hz, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.09-1.37 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2366 nM.

EJEMPLO 173

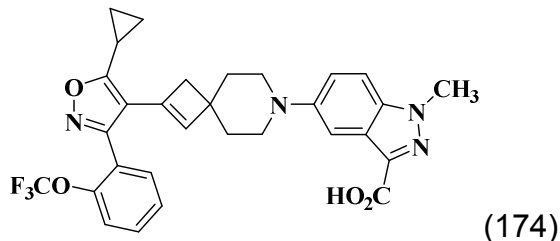
Ácido 3-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-pirrazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 113 mediante el reemplazo de metil 6-bromo-4-etoxiquinolin-2-carboxilato con metil 3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 566.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.84 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.44$ Hz, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 2791 nM.

EJEMPLO 174

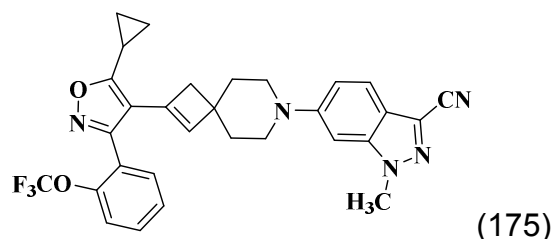
Ácido 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo mediante la hidrólisis de 5-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo en las condiciones descritas en el Método general D para la preparación del Ejemplo 100. MS (ESI) m/z : 565.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67-7.76 (m, 1H), 7.65 (br d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.38 (br d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.02-7.31 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.27 (br d, $J=4.58$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.59-1.89 (m, 4H), 1.05-1.21 (m, 4H); FXR EC_{50} = 236 nM.

EJEMPLO 175

6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo



Una suspensión de 5-ciclopropil-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (18 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (16,3 mg, 0,069 mmol) y Cs₂CO₃ (30,0 mg, 0,092 mmol) en dioxano

5 (154 µl) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 min. Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (1,791 mg, 2,305 µmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C. Después de 24 h, se agregaron 2 ml de metanol, los sólidos se filtraron, y el filtrado se purificó mediante LC/MS

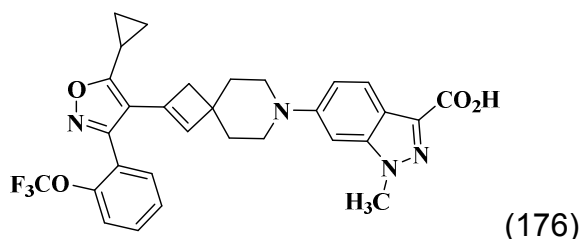
10 preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 35-75 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que

15 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron para obtener 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (11,1 mg, 0,019 mmol, 42 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 545.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63-7.80 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.32 (br d, *J*=9.77 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.80-6.18 (m, 1H),

20 4.23 (s, 3H), 3.19-3.51 (m, 2H), 3.04 (br t, *J*=9.16 Hz, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.54-1.81 (m, 4H), 1.03-1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 3244 nM.

EJEMPLO 176

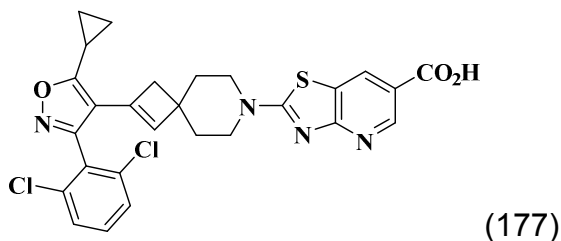
Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



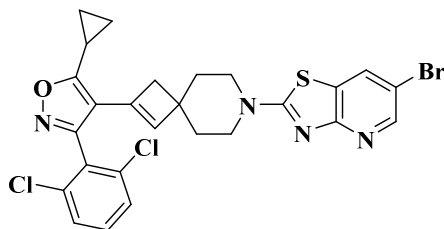
El compuesto del título se obtuvo mediante la hidrólisis de 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (Ejemplo 175) en las condiciones descritas en el Método general D para la preparación del Ejemplo 100. MS (ESI) m/z : 565.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.85$ Hz, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.08 (br d, $J=8.54$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.80-6.02 (m, 1H), 4.01 (br s, 3H), 3.08 (br t, $J=9.16$ Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.18 (br d, $J=7.93$ Hz, 2H), 1.11 (br d, $J=2.14$ Hz, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC_{50} = 2975 nM.

EJEMPLO 177

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il) tiazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico



Etapa 1. 4-(7-(6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol

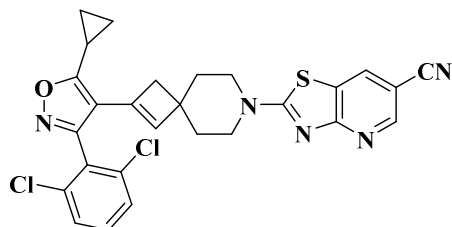


Se agregó carbonato de cesio (83 mg, 0,26 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (50 mg, 0,102 mmol, síntesis descrita en el Método general A) y 6-bromo-2-clorotiazolo[4,5-b]piridina (38,2 mg, 0,15 mmol) en DMA (0,25 ml). La

mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 4 h, y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 4-(7-(6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-

diclorofenil)isoxazol (51 mg, 0,082 mmol, 81 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=1.93 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.68-3.94 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 5H), 1.28-1.39 (m, 3H), 1.10-1.22 (m, 2H).

Etapa 2. 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



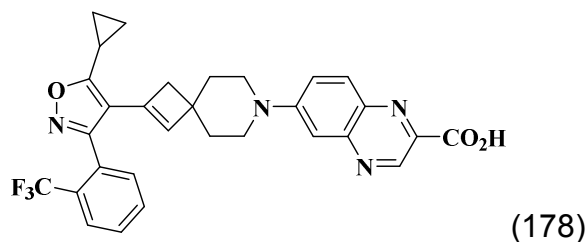
Un vial para microondas que contenía 4-(7-(6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (30 mg, 0,051 mmol), Xantfos (5,9 mg, 10,2 μmol), Pd₂(dba)₃ (9,3 mg, 10,2 μmol) y cianuro de zinc (6,0 mg, 0,051 mmol) se purgó tres veces con nitrógeno, y se agregó luego DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (15,5 mg, 0,028 mmol, 54 % de rendimiento) como una goma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54-8.79 (m, 1H), 7.87-8.19 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 2H), 5.71-5.87 (m, 1H), 3.75-4.02 (m, 2H), 3.63 (br d, *J*=3.96 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.12-2.36 (m, 2H), 1.79 (t, *J*=5.72 Hz, 4H), 1.62 (br s, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.09-1.25 (m, 3H), 0.88 (dd, *J*=3.30, 7.92 Hz, 1H).

Ejemplo 177. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico

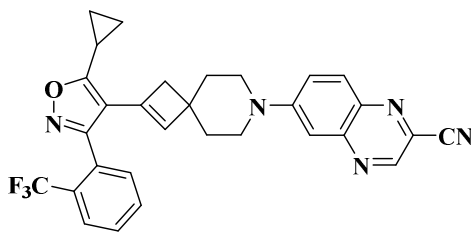
El compuesto del título se obtuvo mediante la hidrólisis de 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo en las condiciones descritas en el Método general D para la preparación del Ejemplo 100. MS (ESI) m/z : 552.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.93 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 3.58-4.43 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.83 (t, $J=5.72$ Hz, 4H), 1.10-1.43 (m, 5H); FXR EC_{50} = 121 nM.

EJEMPLO 178

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-carboxílico



Etapas 1. 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-carbonitrilo



Una suspensión de 5-ciclopropil-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (30 mg, 0,08 mmol, síntesis descrita en el Método general A), 6-cloroquinoxalin-2-carbonitrilo (18,7 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (52,2 mg, 0,16 mmol) en dioxano (0,40 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 min. Luego se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (3,11 mg, 4,01 μ mol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C durante 6 h. La mezcla cruda se purificó directamente mediante cromatografía

flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (31 mg, 0,056 mmol, 70 % de rendimiento) como una goma. MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.58 (dd, *J*=9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.61 (dt, *J*=13.4, 5.0 Hz, 2H), 3.38 (ddd, *J*=13.0, 8.1, 4.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.15 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H).

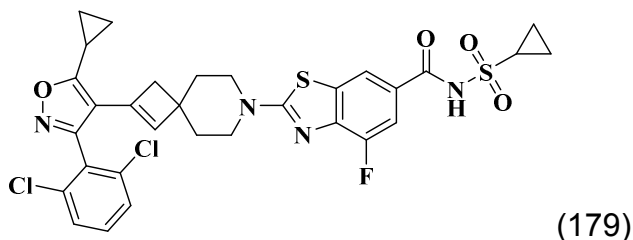
Ejemplo 178. Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo mediante la hidrólisis de 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)quinoxalin-2-carbonitrilo en las condiciones descritas en el Método general D para la preparación del Ejemplo 100. MS (ESI) *m/z*: 547.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=9.35 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.55-7.74 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=1.93 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.31-3.51 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.98-2.20 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.09-1.24 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 172 nM.

Método general E

EJEMPLO 179

2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

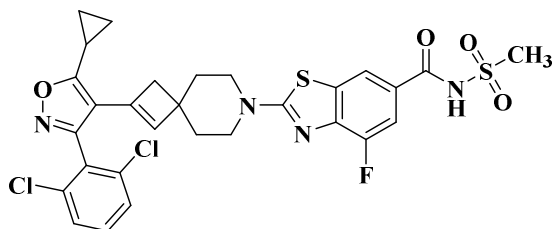


Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1, 15 mg, 0,03 mmol, síntesis descrita en el Método general A) se disolvió en THF (0,26 ml) en un matraz con fondo redondo de 5 ml que se equipó con un agitador magnético en nitrógeno. Se agregó CDI (12,8 mg, 0,08 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1

h, y luego se agregó ciclopropansulfonamida (12,7 mg, 0,10 mmol) y DBU (11,9 µl, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; gradiente: 5-100 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron para obtener 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida (12,0 mg, 0,02 mmol, 64 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 673.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=1.43, 11.99 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=0.66 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 2.06-2.18 (s, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 4H), 0.64-0.92 (m, 8H); FXR EC₅₀ = 13 nM.

EJEMPLO 180

2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

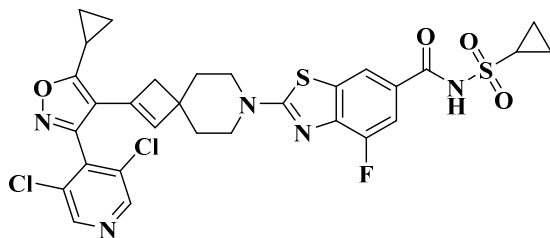


(180)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 179 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) *m/z*: 646.9 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 6.94-7.35 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.44 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.22 (br d, *J*=7.93 Hz, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 35 nM.

EJEMPLO 181

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

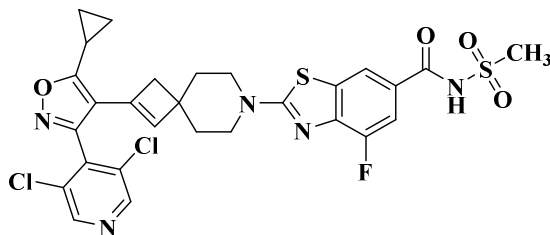


(181)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 179 mediante el reemplazo de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 674.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.92 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=1.24, 10.87$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.71-3.94 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J=4.54, 7.84, 12.93$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.47 (dd, $J=1.93, 4.68$ Hz, 2H), 1.34 (dd, $J=2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 60 nM.

EJEMPLO 182

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



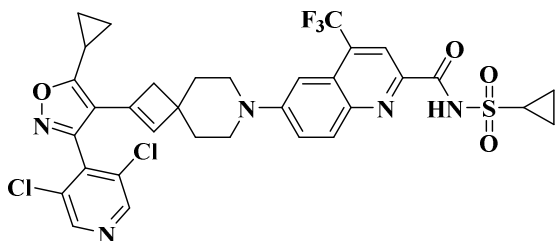
(182)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 181 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) m/z : 648.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d, $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC_{50} = 688 nM.

EJEMPLO 183

6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-

il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida

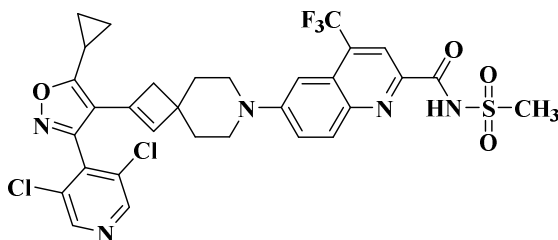


(183)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 179 mediante el reemplazo de ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1) con ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (Ejemplo 85). MS (ESI) m/z : 718.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.11 (br dd, $J=1.87$, 8.69 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC_{50} = 55 nM.

EJEMPLO 184

6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida

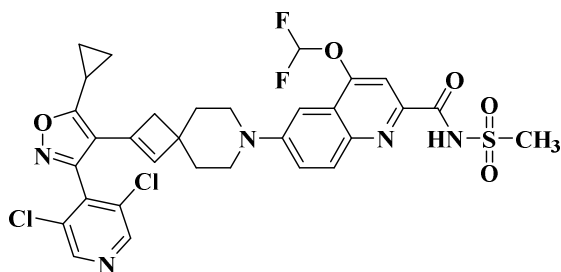


(184)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 183 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) m/z : 691.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.11 (br dd, $J=1.87$, 8.69 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC_{50} = 73 nM; ratón *in vivo* (3 mg/kg, a las 6 h): *Cyp7a1* = -99 %, *Fgf15* = +28x.

EJEMPLO 185

6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

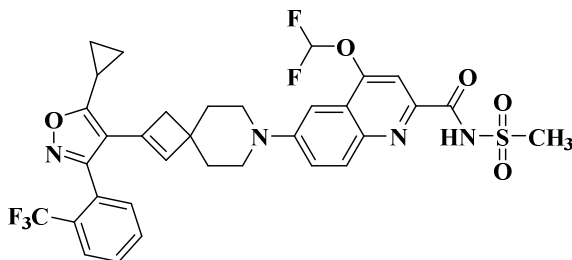


(185)

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 184 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 690.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.75 (br s, 2H), 8.14 (br d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.10-7.65 (m, 2H), 5.81-6.14 (m, 1H), 3.67 (br d, $J=5.50$ Hz, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.23-2.48 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 4H), 1.11-1.56 (m, 4H); FXR EC_{50} = 16 nM.

EJEMPLO 186

15 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

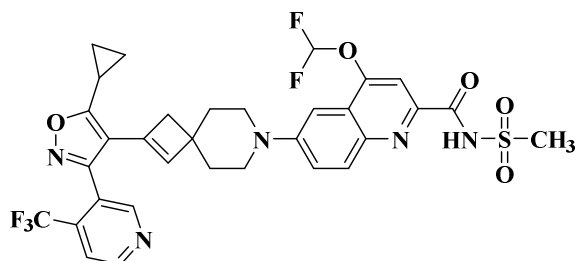


(186)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 185 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 689.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.03 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.51 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.20-7.49 (m, 1H), 7.32 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.14-1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 13 nM.

EJEMPLO 187

6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

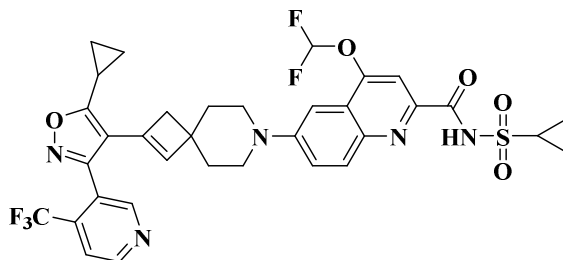


(187)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 185 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 4-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) m/z : 690.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.86-7.55 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.66 (q, $J = 7.1, 7.7$ Hz, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR $EC_{50} = 63$ nM.

EJEMPLO 188

- 15 6-(2-(5-ciclopropil-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxamida



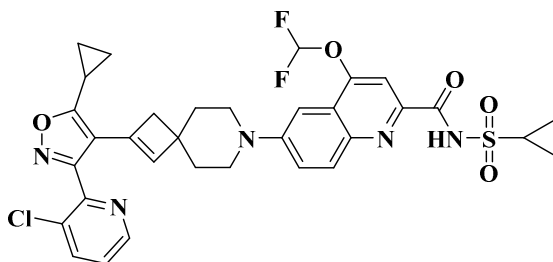
(188)

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 187 mediante el reemplazo de metansulfonamida con ciclopropansulfonamida. MS (ESI) m/z : 716.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.49 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.25-1.01 (m, 8H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal

de agua; FXR EC₅₀ = 43 nM.

EJEMPLO 189

6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxamida

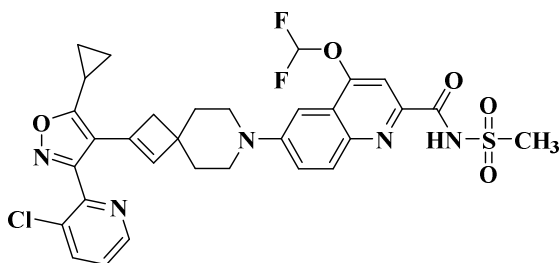


(189)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 188 mediante el reemplazo de 4-(trifluorometil)nicotinaldehído con 3-cloropicolinaldehído. MS (ESI) *m/z*: 682.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.26-0.87 (m, 8H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 48 nM.

EJEMPLO 190

6-(2-(3-(3-cloropiridin-2-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida



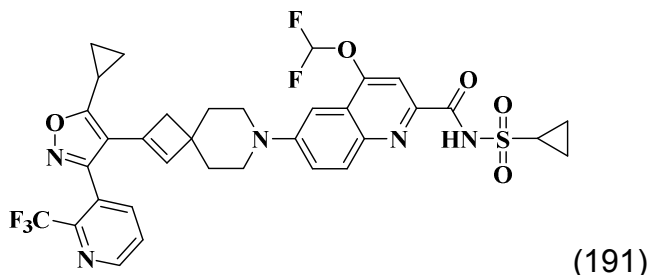
(190)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 189 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) *m/z*: 655.8 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.90-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.74-1.61

(m, 4H), 1.23-1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 168 nM.

EJEMPLO 191

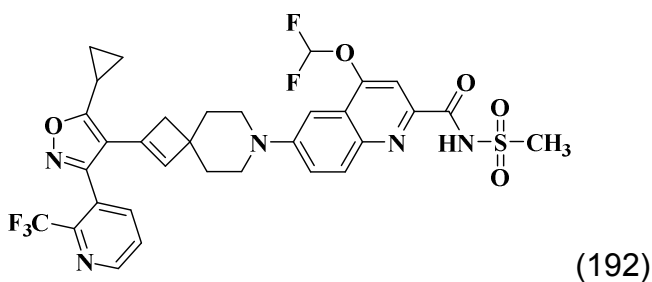
6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 188 mediante el reemplazo de 4-(trifluorometil)nicotinaldehído con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS (ESI) *m/z*: 716.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.88-7.54 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09 (dq, *J* = 3.6, 4.2, 8.1 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.26-0.97 (m, 8H), faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 140 nM.

EJEMPLO 192

6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(difluorometoxi)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

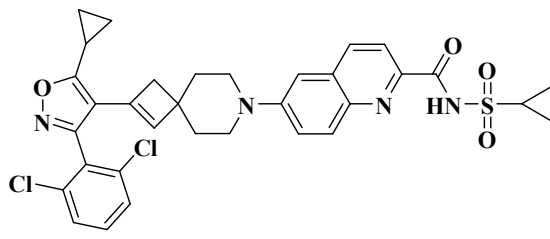


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 191 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) *m/z*: 690.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 3H), 1.74-1.57 (m,

4H), 1.26-1.07 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 238 nM.

EJEMPLO 193

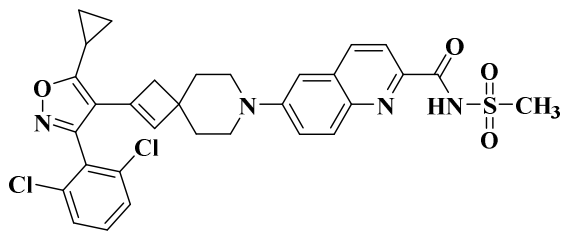
6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(ciclopropilsulfonil)quinolin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 179 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-bromoquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) *m/z*: 649.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J*=8.58 Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.73 (br d, *J*=9.51 Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=7.24, 8.92 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 5.76-6.04 (m, 1H), 3.55 (br d, *J*=12.79 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 1.56-1.74 (m, 4H), 1.05-1.27 (m, 8H) faltan señales adicionales debido a la supresión de la señal de agua; FXR EC₅₀ = 178 nM.

EJEMPLO 194

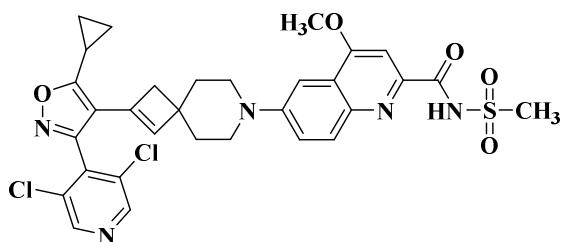
6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 193 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con metansulfonamida. MS (ESI) *m/z*: 623.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (d, *J*=8.54 Hz, 1H), 7.94-8.07 (m, 2H), 7.75 (dd, *J*=2.14, 9.46 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.26 (d, *J*=2.14 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.47-3.69 (m, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 1.53-1.84 (m, 4H), 0.93-1.29 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 255 nM.

EJEMPLO 195

6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxi-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

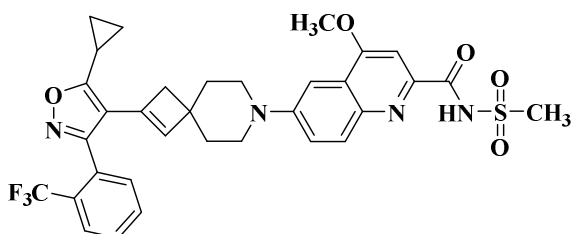


(195)

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 184 mediante el reemplazo de etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-4-metoxiquinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 653.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.73 (s, 2H), 8.15 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.59-3.80 (m, 2H), 3.47 (br d, $J=13.20$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.74-2.02 (m, 4H), 1.19-1.32 (m, 4H); FXR EC_{50} = 75 nM.

EJEMPLO 196

15 6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metoxi-N-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxamida

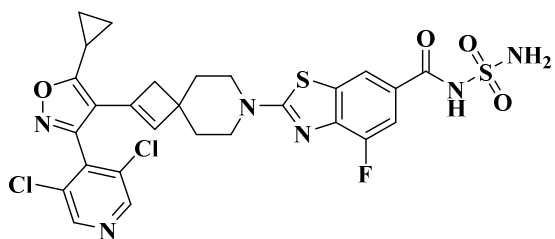


(196)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 195 mediante el reemplazo de 3,5-dicloroisonicotinaldehído con 2-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI) m/z : 653.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.08 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 4H), 7.42-7.57 (m, 2H), 5.63-5.98 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.21 (m, 4H); FXR EC_{50} = 155 nM.

EJEMPLO 197

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-sulfamoilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida



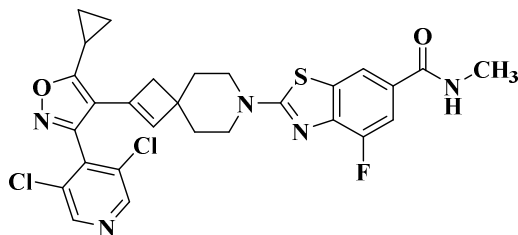
(197)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general E para la preparación del Ejemplo 181 mediante el reemplazo de ciclopropansulfonamida con diamida sulfúrica. MS (ESI) m/z : 649.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (br d, $J=11.28$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.72 (br s, 4H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br d, $J=6.05$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 381 nM.

Método general F

EJEMPLO 198

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida



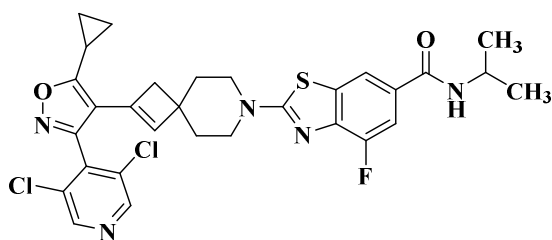
(198)

Se disolvió ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (15 mg, 0,03 mmol) en DCE (1 ml). Se agregaron 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinan 2,4,6-trióxido (T3P) (0,03 ml, 0,05 mmol), luego metilamina (1,6 mg, 0,05 mmol) y piridina (6,4 μ l, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO_2 (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-

metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (10 mg, 0,016 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 584.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.85 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=1.54$, 11.22 Hz, 1H), 6.04 (br d, $J=4.62$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.65-3.88 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.01 (d, $J=4.84$ Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 4H), 1.32 (dd, $J=2.53$, 4.95 Hz, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H); FXR EC_{50} = 311 nM.

EJEMPLO 199

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluoro-N-isopropilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida

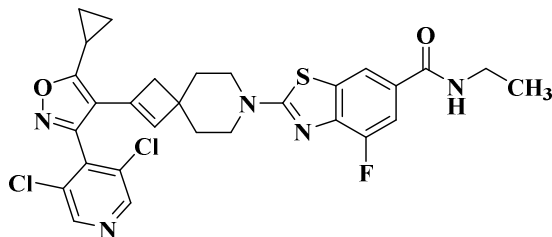


(199)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general F para la preparación del Ejemplo 198 mediante el reemplazo de metilamina con isopropilamina. MS (ESI) m/z : 612.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.38 (d, $J=11.22$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.64-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.73-1.94 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.60$ Hz, 6H), 1.20 (m, 2H); FXR EC_{50} = 431 nM.

EJEMPLO 200

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-N-etil-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida



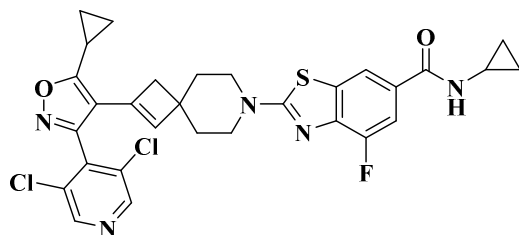
(200)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general F para la preparación del Ejemplo 198 mediante el reemplazo de metilamina con etilamina. MS (ESI) m/z : 598.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 2H), 7.78 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=1.54$, 11.22 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.60-

3.80 (m, 2H), 3.30-3.56 (m, 5H), 2.37 (s, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 7H), 0.74-1.33 (m, 13H); FXR EC₅₀ = 68 nM.

EJEMPLO 201

N-ciclopropil-2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

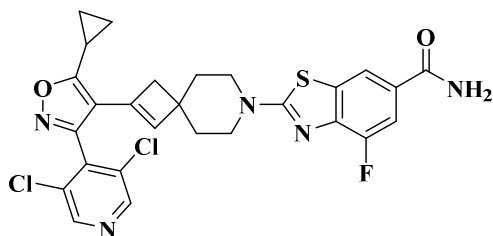


(201)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general F para la preparación del Ejemplo 198 mediante el reemplazo de metilamina con ciclopropilamina. MS (ESI) *m/z*: 610.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.63 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=1.54, 11.22 Hz, 1H), 6.20 (br d, *J*=2.64 Hz, 1H), 3.76 (td, *J*=5.06, 13.20 Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 2H), 2.89 (dt, *J*=3.30, 6.93 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (tt, *J*=5.03, 8.39 Hz, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.31 (dd, *J*=2.53, 4.95 Hz, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H), 0.87 (br d, *J*=5.50 Hz, 2H), 0.55-0.69 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 150 nM.

EJEMPLO 202

2-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

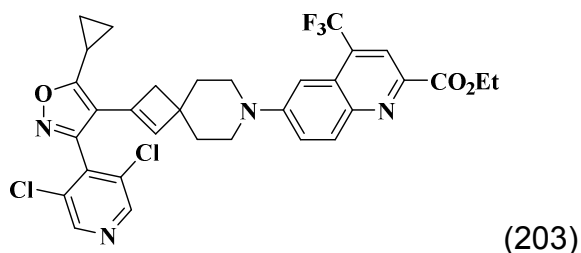


(202)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general F para la preparación del Ejemplo 198 mediante el reemplazo de metilamina con cloruro de amonio. MS (ESI) *m/z*: 570.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.63 (s, 2H), 7.92 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=1.54, 11.66 Hz, 1H), 5.72-5.99 (m, 1H), 3.72 (br d, *J*=13.64 Hz, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.08-1.17 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 155 nM.

EJEMPLO 203

Etil 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato

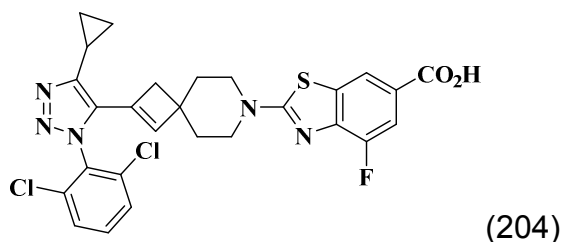


- 5 Una suspensión de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol (0,1 g, 0,27 mmol, síntesis descrita en el Método general A), etil 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (0,097 g, 0,32 mmol) y Cs₂CO₃ (0,17 g, 0,53 mmol) en dioxano (1,8 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 min. Luego se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos-Pd-G2) (10,3 mg, 0,013 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 70 °C. Después de calentar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-80 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40 g) para obtener etil 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (61,7 mg, 0,095 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) *m/z*: 643.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.57 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.34 (ddd, *J*=12.8, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 946 nM.

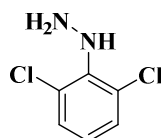
Método general G

EJEMPLO 204

- 25 Ácido 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

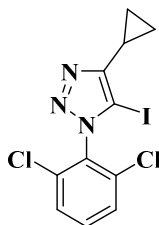


Etapa 1. (2,6-diclorofenil)hidrazina



A una solución de 2,6-dicloroanilina (5,0 g, 30,9 mmol) en TFA (50 ml), se agregó
 5 agua (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó nitrito de
 sodio (2,1 g, 30,9 mmol) durante 0,5 horas, y luego se agregó gradualmente azida
 de sodio (5,1 g, 78,0 mmol) disuelta en un volumen mínimo de agua. La mezcla
 se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente.
 Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con agua,
 10 se secó al aire y se recolectó. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃
 acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.
 El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-20 % de
 EtOAc/hexanos). El sólido aislado previamente y el producto de la cromatografía
 se combinaron para obtener 2-azido-1,3-diclorobenceno (5,6 g, 29,9 mmol, 97 %
 15 de rendimiento) como un sólido de color tostado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ
 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 1H).

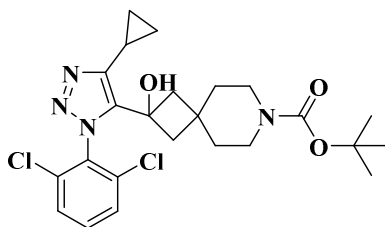
Etapa 2. 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-iodo-1H-1,2,3-triazol



A una solución a temperatura ambiente de 2-azido-1,3-diclorobenceno (4,5 g, 23,7
 20 mmol) en THF (120 ml), se agregaron yoduro de potasio (15,8 g, 95 mmol) y
 hexahidrato de perclorato de cobre (II) (15,8 g, 42,7 mmol). La mezcla de reacción
 se agitó a 50 °C durante 5 minutos, y luego se agregaron DBU (3,9 ml, 26,1 mmol)

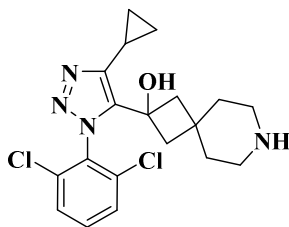
y ciclopropilacetileno (2,3 ml, 27,3 mmol). La mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-20 % de EtOAc/hexanos) para obtener 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-iodo-1H-1,2,3-triazol (1,8 g, 4,8 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H).

Etapa 3. *Ter*-butil 2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-hidrox-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



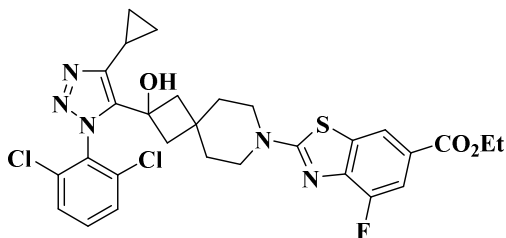
Se agregó lentamente *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,26 ml, 0,66 mmol) a una solución a -78 °C de 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-iodo-1H-1,2,3-triazol (0,2 g, 0,53 mmol) en THF (2,1 ml) para obtener una solución marrón oscura. Después de 5 minutos, una solución de *ter*-butil 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (0,15 g, 0,63 mmol) en 0,25 ml de THF se agregó lentamente mediante una jeringa. La reacción continuó a -78 °C durante 2 horas y alcanzó 0 °C durante 45 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de aproximadamente 1 ml de MeOH y luego se concentró en SiO₂ para purificación. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 24 g) para obtener *ter*-butil 2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-hidrox-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (75 mg, 0,15 mmol, 29 % de rendimiento) como una espuma blanca.

Etapa 4. 2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-ol



Se absorbió *ter*-butil 2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (75 mg, 0,152 mmol) en TFA (117 μ l, 1,520 mmol). Después de 1 h, el exceso de TFA se retiró al vacío. El sólido se
 5 secó al vacío durante la noche y luego se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z : 393,1 $[M+H]^+$.

Etapas 5. Etil 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



10 Se agregaron carbonato de cesio (61,9 mg, 0,19 mmol) y luego etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (34,7 mg, 0,11 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-ol, TFA (38,6 mg, 0,08 mmol) en DMA (0,22 ml), y la
 15 mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 2 horas de calentamiento, la mezcla de reacción cruda se cargó directamente en un cartucho Isco de 12 g de SiO₂ para purificación mediante cromatografía flash (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener etil 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (48 mg, 0,08 mmol, 100 % de rendimiento). MS
 20 (ESI) m/z : 616,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 204. Ácido 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

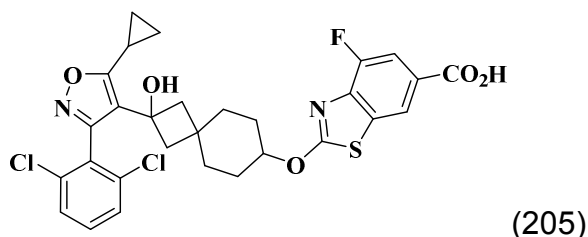
Se agregaron oxicloruro de fósforo(V) (45,4 μ l, 0,49 mmol) y luego Et₃N (22,6 μ l, 0,16 mmol) a un vial que contenía etil 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-

1,2,3-triazol-5-il)-2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (Intermediario 33, 10 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 5 horas y se concentró al vacío para retirar el exceso de POCl₃. El residuo se disolvió en THF (133 µl), agua (53,3 µl), MeOH (13,33 µl), y se agregó hidróxido de litio monohidrato (8,4 mg, 0,20 mmol) a la mezcla. El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C y, después de calentar durante el fin de semana, se inactivó con HCl 1 N, se diluyó con MeOH y se filtró. La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: 10-60% de B durante 19 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener ácido 2-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (4,6 mg, 8,1 mmol, 40 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 570.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.58 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.53 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.99 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 26 nM.

Método general H

EJEMPLO 205

Ácido 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



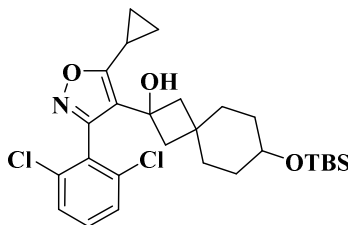
Etapa 1. 7-(*ter*-butildimetilsililoxi)spiro[3.5]nonan-2-ona



Una solución de *ter*-butildimetilclorosilano (0,28 g, 1,9 mmol) en DCM (3 ml) se agregó lentamente a una solución a 0 °C de 7-hidroxispiro[3.5]nonan-2-ona (0,25 g, 1,6 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,2 mmol) en DCM (5 ml). Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

5 La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió en EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 7-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)spiro[3.5]nonan-2-ona (0,408 g, 1,520 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 269.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.56 (m, 1H), 2.75 (br d, *J*=5.5 Hz, 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

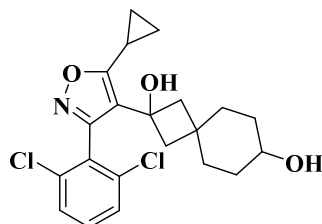
10 Etapa 2. 7-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2-ol



15 Se agregó lentamente *n*-butil litio (0,74 ml, 1,8 mmol) a una solución a -78 °C de 4-bromo-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0,49 g, 1,5 mmol, síntesis descrita en el Método general A) en THF (5,9 ml) para obtener una solución de color marrón claro. Después de 10 minutos, se agregó 7-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)spiro[3.5]nonan-2-ona (0,40 g, 1,5 mmol) como una solución en ~3 ml de THF. La reacción continuó a -78 °C, y luego de 30 minutos, se inactivó mediante la adición lenta de 5 ml de MeOH y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-30 % de EtOAc/hexanos, cartucho Isco de 40g de SiO₂) para obtener 7-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2-ol (0,48 g, 0,92 mmol, 62 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.60 (br d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H),

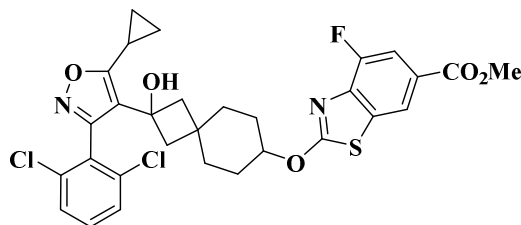
0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Etapa 3. 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2,7-diol



A una solución a temperatura ambiente de 7-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2-ol (0,23 g, 0,43 mmol) en THF (2 ml), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,86 ml, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con fosfato de potasio 1,5 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (24 g, 0-100 % de EtOAc/hexanos durante 7 minutos, luego se mantuvo a 100 % durante 5 minutos, columna Isco de 24 g de SiO₂) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2,7-diol (0,16 g, 0,39 mmol, 91 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 3H).

Etapa 4. Metil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-iloxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



A una solución de 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) spiro[3.5]nonan-2,7-diol (33 mg, 0,081 mmol) en THF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente se agregó KO^tBu (19,0 mg, 0,17 mmol). Después de 5 minutos, se agregó metil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (28,1 mg, 0,097 mmol), y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-50 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener metil 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (33 mg, 0,053 mmol, 66 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) *m/z*: 617,2 [M+H]⁺.

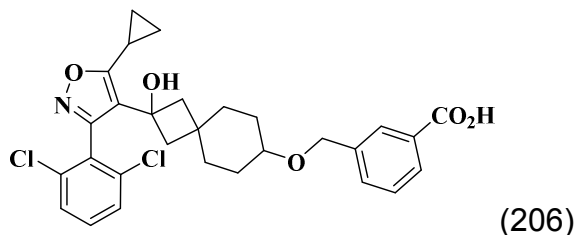
Ejemplo 205. Ácido 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

A una mezcla de metil 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (33 mg, 0,053 mmol), se agregaron MeOH (0,1 ml), agua (0,40 ml) y THF (0,50 ml), y luego, hidróxido de litio monohidrato (9,1 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 min y se concentró al vacío para retirar THF y MeOH. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N acuoso hasta ~pH 4, y la suspensión resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se concentraron al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: 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: 20-100 % B) durante 19 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % de B). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener ácido 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (5 mg, 8,2 µmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 603.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 4H);

GAL-FXR EC₅₀ = 2618 nM.

EJEMPLO 206

Ácido 3-(((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)metil)benzoico

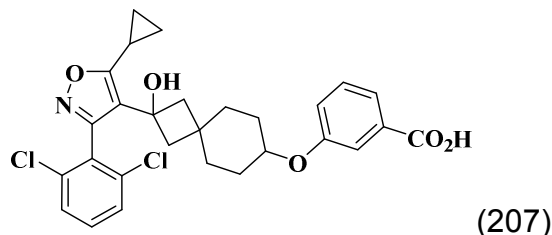


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general H para la preparación del Ejemplo 205 mediante el reemplazo de metil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 3-(bromometil)benzoato. MS (ESI) *m/z*: 542.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.78 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H); GAL-FXR EC₅₀ = 4711 nM.

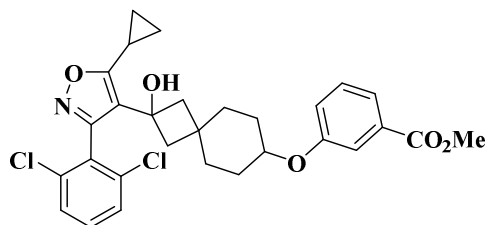
Método general I

EJEMPLO 207

Ácido 3-(((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoico



Etapa 1. Metil 3-(((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoato



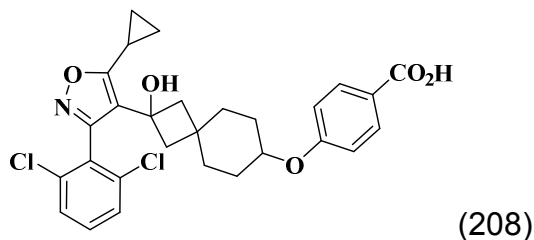
2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2,7-diol (30 mg, 0,073 mmol, síntesis descrita en el Método general H), metil 3-hidroxibenzoato (12,3 mg, 0,081 mmol), Bu₃P (0,029 ml, 0,12 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (29,7 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en dioxano seco (0,3 ml) en un vial sellado. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante dos horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-50 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener metil 3-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoato (10 mg, 0,018 mmol, 25 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) *m/z*: 542,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 207. Ácido 3-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoico

La hidrólisis de metil 3-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoato se alcanzó como se describe en el Método general H para la preparación del Ejemplo 206. MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.12 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 4473 nM.

EJEMPLO 208

Ácido 4-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)benzoico

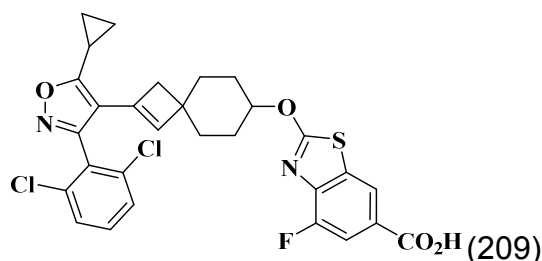


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general I para la

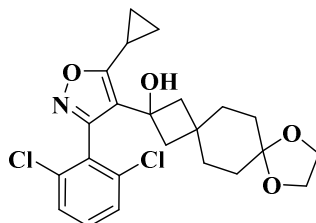
preparación del Ejemplo 207 mediante el reemplazo de metil 3-hidroxibenzoato con etil 4-hidroxibenzoato. MS (ESI) m/z : 528.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.92 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 4H); GAL-FXR EC_{50} = 6660 nM.

EJEMPLO 209

Ácido 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

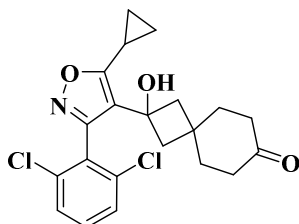


Etapa 1. 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8,11-dioxadispiro[3,2,4⁷,2⁴]tridecan-2-ol



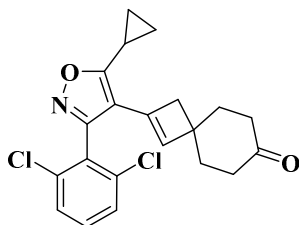
Se agregó lentamente *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 1,2 ml, 3,0 mmol) a una solución a -78 °C de 4-bromo-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0,80 g, 2,4 mmol, síntesis descrita en el Método general A) en THF (9,6 ml). Después de 10 minutos, se agregó 8,11-dioxadispiro[3,2,4⁷,2⁴]tridecan-2-ona (0,47 mg, 2,4 mmol) como una solución en ~0,5 ml de THF. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de aproximadamente 5 ml de MeOH y luego se concentró al vacío hasta secarse. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-60 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 40g) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8,11-dioxadispiro[3,2,4⁷,2⁴]tridecan-2-ol (0,76 g, 1,69 mmol, 70 % de rendimiento) como una espuma blanca.

Etapa 2. 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-ona



A una mezcla de 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-8,11-dioxadispiro[3,2,4⁷,2⁴]tridecan-2-ol (0,40 g, 0,89 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (4 ml) a temperatura ambiente, se agregó ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (84 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se agregó ácido *p*-toluensulfónico monohidrato adicional (84 mg, 0,44 mmol). Después de una hora, la reacción se inactivó con K₂HPO₄ 1 M (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 24 g) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-ona (0,32 g, 0,79 mmol, 89 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 5H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H).

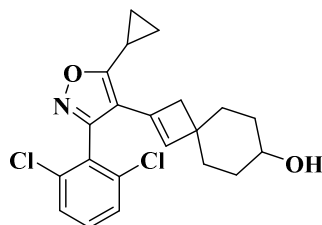
Etapa 3. 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ona



A un matraz de reacción que contenía 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-ona (0,37 g, 0,91 mmol), se agregó TFA (1 ml, 13,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con

K₂HPO₄ 1 M, salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-30 % de EtOAc/hexanos, cartucho Isco de 24 g) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ona (0,28 g, 0,73 mmol, 80 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.18 (tt, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H).

Etapas 4. 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ol



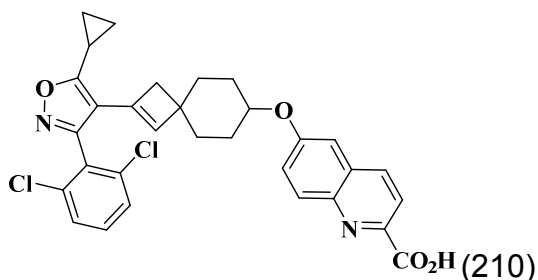
A una solución de 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) spiro[3.5]non-1-en-7-ona (165 mg, 0,42 mmol) en MeOH (2,1 ml) a 0 °C, se agregó NaBH₄ (17,7 mg, 0,47 mmol) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos, columna Isco de 12 g) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ol (0,14 g, 0,36 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 209. Ácido 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

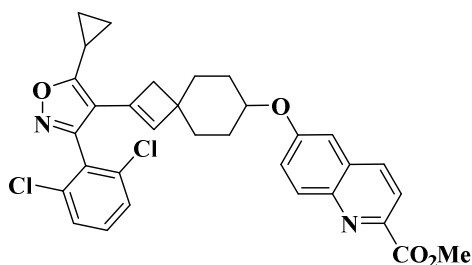
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general H para la preparación del Ejemplo 205 mediante el reemplazo de 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]nonan-2,7-diol con 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ol. MS (ESI) *m/z*: 585.1 [M+H]⁺; RMN representa mezcla 1:1 de isómeros. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 2H), 7.78-7.56 (m, 8H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 8H), 1.69-1.47 (m, 8H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1281 nM.

EJEMPLO 210

Ácido 6-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)quinolin-2-carboxílico



- 5 Etapa 1. Metil 6-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)quinolin-2-carboxilato



- 2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-ol) (32 mg, 0,082 mmol), metil 6-hidroxiquinolin-2-carboxilato (20 mg, 0,098 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (33 mg, 0,13 mmol) y Bu₃P (32 µl, 0,13 mmol) se disolvieron en dioxano seco (0,41 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C en un vial de presión sellado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-60 % de EtOAc/hexanos, gradiente 10 minutos, luego se mantuvo a 60 % durante 5 minutos, cartucho Isco de 12 g) para obtener metil 6-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)quinolin-2-carboxilato (24 mg, 0,042 mmol, 51 % de rendimiento, mezcla de diastereómeros) como un aceite incoloro.

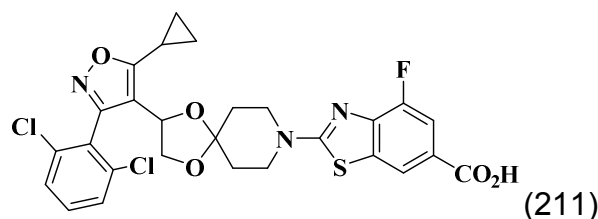
Ejemplo 210. Ácido 6-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general H para

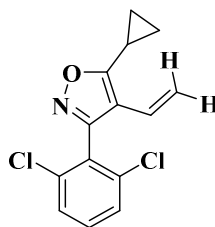
la preparación del Ejemplo 205 mediante el reemplazo de metil 2-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-2-hidroxispiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-((2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)spiro[3.5]non-1-en-7-il)oxi)quinolin-2-carboxilato. MS (ESI) m/z : 560.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN representa una mezcla 1:1. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.50-7.38 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.71-1.41 (m, 12H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.12-1.07 (m, 4H); FXR EC_{50} = 485 nM.

EJEMPLO 211

Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



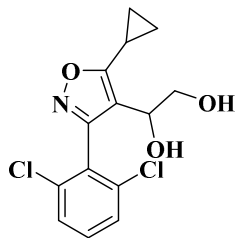
Etapas 1. 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-vinilisoxazol



A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,1 g, 3,2 mmol) en THF (7,5 ml) a 0 °C, se agregó por goteo KO t Bu (1 M en THF, 3,8 ml, 3,8 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se agregó 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído (0,6 g, 2,1 mmol, síntesis descrita en el Método general C). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO $_2$ (0-25 % de EtOAc/hexanos) para obtener 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-vinilisoxazol (0,59 g, 2,1 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 6.39 (dd, $J=17.9, 11.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 2.21-2.04

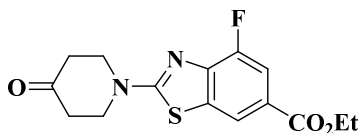
(m, 1H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.15 (br dd, $J=8.1, 2.3$ Hz, 2H).

Etapa 2. 1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)etan-1,2-diol



A una solución a 0 °C de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-vinilisoxazol (0,50 g, 1,8 mmol) en THF (5,3 ml) y agua (5,3 ml), se agregó 4-metilmorfolin n-óxido (0,31 g, 2,7 mmol), y luego, tetróxido de osmio (2,5 % en *t*BuOH, 0,36 ml, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El orgánico se concentró en un sólido crudo, que se purificó luego mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-75 % de EtOAc/hexanos) para obtener 1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)etan-1,2-diol (0,49 g, 1,5 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido cristalino blancuzco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.42 (br d, $J=1.93$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J=3.58, 5.02, 8.46$ Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 2H).

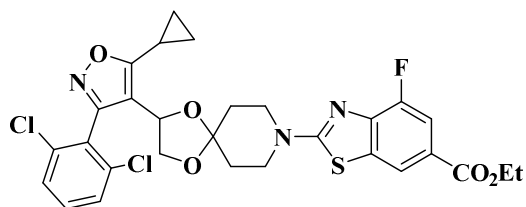
Etapa 3. Etil 4-fluoro-2-(4-oxopiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato



Una mezcla de piperidin-4-ona (48,9 mg, 0,49 mmol), etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (150 mg, 0,49 mmol) y Cs₂CO₃ (402 mg, 1,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-60 % de EtOAc/hexanos) para obtener etil 4-fluoro-2-(4-oxopiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato (41 mg, 0,13 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H),

4.46-4.32 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 4H), 2.67 (t, $J=6.3$ Hz, 4H), 1.47-1.34 (m, 3H).

Etapa 4. Etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato



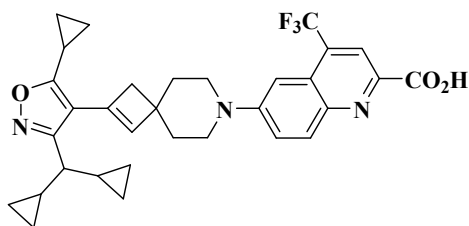
5 A una mezcla de 1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)etan-1,2-diol (20,0 mg, 0,064 mmol, de la etapa 2) y etil 4-fluoro-2-(4-oxopiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato (20,5 mg, 0,064 mmol, de la etapa 3) en DCE (0,5 ml), se agregó ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (24,2 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
10 reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-30 % de EtOAc/hex) para obtener etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (19,0 mg, 0,031 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=11.3$, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.16 (dd, $J=8.3$, 6.1 Hz, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.30 (br dd, $J=5.0$, 2.2 Hz, 3H), 1.20-1.13 (m, 2H).

20 Ejemplo 211. Ácido 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

La hidrólisis de etil 2-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato para obtener el compuesto del título se alcanzó como se describe en el Método general C para la preparación del Ejemplo 39. MS (ESI) m/z : 590.2 $[M+H]^+$; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.21 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 5.23 (br t, $J=7.36$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J=7.15$ Hz, 1H), 3.51 (br d, $J=9.51$ Hz, 1H), 3.21-3.40 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.37 (br s, 1H), 1.17 (br d, $J=8.25$ Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.93-1.07 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 1360 nM.

Ejemplo 212

Ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(díciclopropilmetil)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

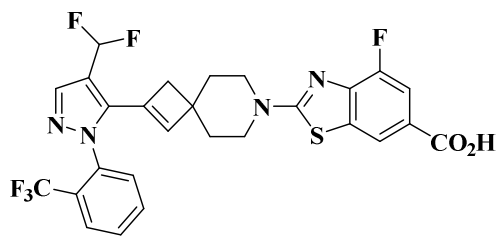


(212)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 2,6-difluorobenzaldehído con 2,2-diciclopropilacetaldehído. MS (ESI) m/z : 564.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.82 (br t, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 (br s, 2H), 1.10 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.93 (br s, 2H), 0.43 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21 (br dd, $J=9.0, 4.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 1546 nM.

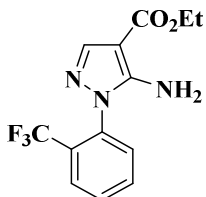
EJEMPLO 213

Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



(213)

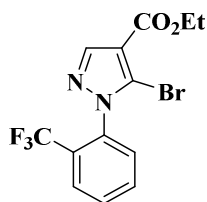
Etapa 1. Etil 5-amino-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato



- Una solución de etil (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato (1,6 g, 9,4 mmol) y (2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (1,5 g, 8,5 mmol) en etanol (8,52 ml) se calentó hasta 85 °C en un tubo sellado. El calentamiento continuó durante la noche, la mezcla

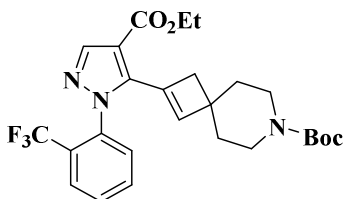
de reacción se concentró hasta un volumen mínimo, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 40 g) para obtener etil 5-amino-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato (2,6 g, 8,5 mmol, 100 % de rendimiento como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.32 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -60.60 (s).

Etapla 2. Etil 5-bromo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato



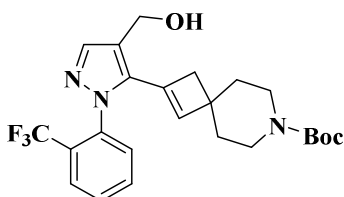
Se agregó lentamente *ter*-butil nitrito (0,14 ml, 1,0 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de bromuro de cobre(II) (0,20 g, 0,92 mmol) y etil 5-amino-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato (0,25 g, 0,84 mmol) en acetonitrilo (8,4 ml). Después de 1h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se absorbió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-50 % de EtOAc/hex, columna Isco de 12 g) para obtener etil 5-bromo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato (0,19 g, 0,52 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.43 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -60.52 (s).

Etapla 3. *Ter*-butil 2-(4-(etoxicarbonil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato



Tri-*o*-tolilfosfina (15,8 mg, 0,05 mmol), *ter*-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (0,20 g, 0,57 mmol), etil 5-bromo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato (0,19 g, 0,52 mmol) y fosfato de potasio acuoso 2,0 M (0,85 ml, 1,7 mmol) se disolvieron en dioxano (3,3 ml), y la mezcla se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 20 minutos. Se agregó PdOAc₂ (5,8 mg, 0,03 mmol), y se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla resultante durante 10 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-80 % de EtOAc/hex, columna Isco de 12 g) para obtener *ter*-butil 2-(4-(etoxicarbonil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (0,24 g, 0,48 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido pegajoso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.34 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J*=13.2, 5.1 Hz, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.18 (br s, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -60.51 (s, 1F).

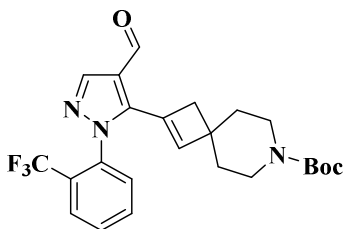
Etapa 4. *Ter*-butil 2-(4-(hidroximetil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato



Se agregó hidruro de litio y aluminio (2,5 ml, 2,5 mmol, solución 1M en THF) por goteo a una solución a -50 °C de *ter*-butil 2-(4-(etoxicarbonil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (1,1 g, 2,1 mmol) en THF (8,3 ml). La mezcla se calentó hasta -10 °C durante 35 minutos y alcanzó 0 °C durante 40 minutos. La reacción se inactivó a 0 °C con adiciones secuenciales de 0,1 ml de agua, 0,1 ml de 15 % de NaOH acuoso y 0,3 ml de agua. La mezcla

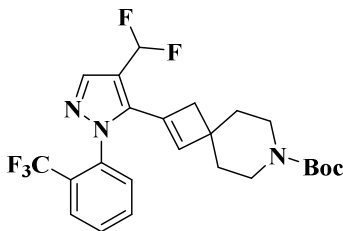
se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 24 g) para obtener *ter*-butil 2-(4-(hidroximetil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (0,78 g, 1,7 mmol, 81 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.64 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.59 (t, *J*=5.8 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -60.46 (s).

Etapas 5. *Ter*-butil 2-(4-formil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato



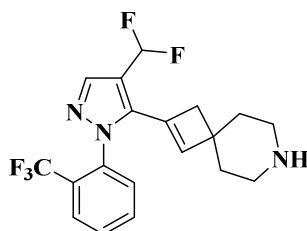
Se agregó trietilamina (97 µl, 0,69 mmol), y luego, anhídrido 1-propanfosfónico (0,41 ml, 0,69 mmol, solución al 50 % en EtOAc) a una solución a 0 °C de *ter*-butil 2-(4-(hidroximetil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (0,11 g, 0,23 mmol) en diclorometano (1,3 ml) y DMSO (1,0 ml). Después de 20 minutos la reacción se inactivó con salmuera y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hex, columna Isco de 12 g) para obtener *ter*-butil 2-(4-formil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (0,085 g, 0,18 mmol, 80 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.27 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J*=13.2, 8.9, 3.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.44 (m, 13H).

Etapa 6. *Ter*-butil 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato



Se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (73,0 μ l, 0,55 mmol) a una solución a temperatura ambiente de *ter*-butil 2-(4-formil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (85 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (1,8 ml). Después de agitar durante el fin de semana, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-80 % de EtOAc/hex, columna Isco de 12 g) para obtener *ter*-butil 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (66 mg, 0,14 mmol, 74 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.98-6.61 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J*=13.2, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 7. 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno



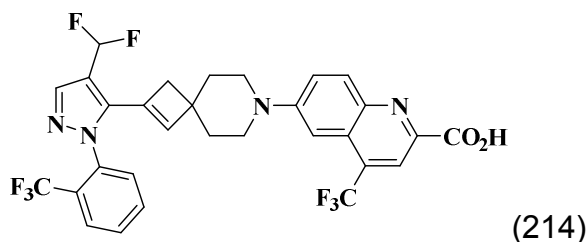
Se agregó ácido trifluoroacético (0,21 ml, 2,7 mmol) a una solución a temperatura ambiente de *ter*-butil 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (66 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (1,4 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse para obtener 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno, TFA. El producto se usó en etapas posteriores sin purificación o caracterización adicional.

Ejemplo 213. Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

Una suspensión de 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno, TFA (30 mg, 0,06 mmol, de la etapa 7), etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato (19 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (59 mg, 0,18 mmol) en dioxano (0,3 ml) se calentó hasta 80 °C en un matraz sellado. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron THF/H₂O/MeOH (10:4:1, 0,6 ml) y LiOH monohidrato (13 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante 2h. La reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de AcOH y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de MeOH, se filtró, y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm × 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 19 % de B, 19-59 % 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 de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (23 mg, 0,04 mmol, 67 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 579.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.30-7.02 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H) faltan picos adicionales debido a la supresión de agua; EC₅₀ = 48 nM.

EJEMPLO 214

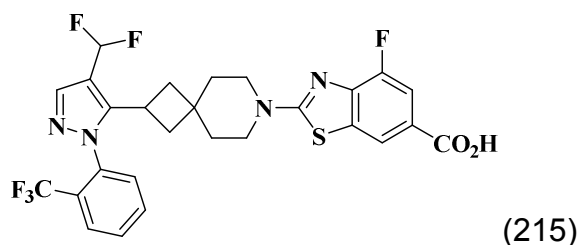
Ácido 6-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



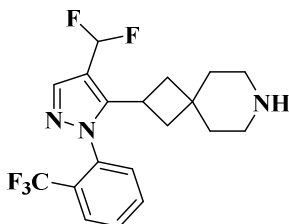
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 82 mediante el reemplazo de 5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-4-(7-azaspiro[3.5]non-1-en-2-il)isoxazol con 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno. MS (ESI) m/z : 623.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.33-7.02 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.23 (br s, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H) faltan picos adicionales debido a la supresión de agua; EC_{50} = 26 nM.

EJEMPLO 215

Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Etapa 1. 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonano



Una solución de *ter*-butil 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-carboxilato (23,4 mg, 0,048 mmol) en MeOH (0,69 ml) se desoxigenó haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. Se agregó a la mezcla paladio sobre carbón (10 % en peso, 25,8 mg, 0,024

mmol), y el matraz de la reacción se roció con hidrógeno. Se adhirió un globo de hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavado con EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (0,47 ml), y se agregó ácido trifluoroacético (46,8 µl) a la solución. Después de 1 h, el solvente se retiró al vacío, y el material resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

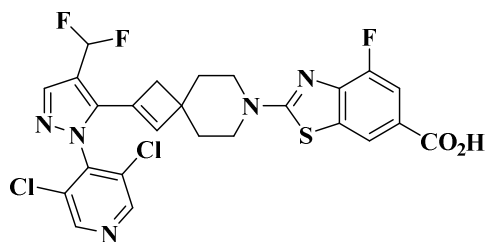
Ejemplo 215. Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 213 mediante el reemplazo de 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno con 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonano.

MS (ESI) m/z : 581.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.86 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.63 (br d, $J=1.5$ Hz, 2H), 1.50 (br s, 2H) se perdieron los picos adicionales bajo el pico de agua; EC_{50} = 995 nM.

EJEMPLO 216

Ácido 2-(2-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

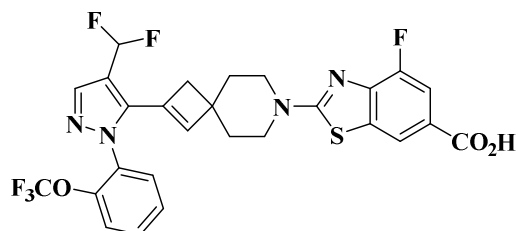


El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 213 mediante el reemplazo de (2-(trifluorometil)fenil)hidrazina con 3,5-dicloro-4-hidrazinilpiridina. MS (ESI) m/z : 580.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.01-6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.91-3.78 (m,

2H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.89-1.68 (m, 4H); EC₅₀ = 88 nM.

EJEMPLO 217

Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

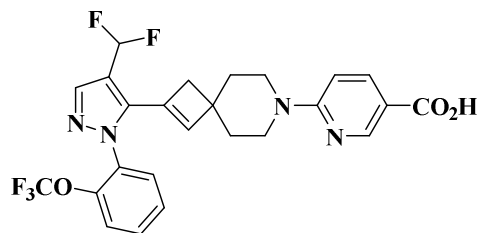


(217)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 213 mediante el reemplazo de (2-(trifluorometil)fenil)hidrazina con (2-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina. MS (ESI) *m/z*: 559.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.67 – 3.44 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 1.63 (dt, *J* = 4.9, 17.0 Hz, 4H); EC₅₀ = 230 nM.

EJEMPLO 218

Ácido 6-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico

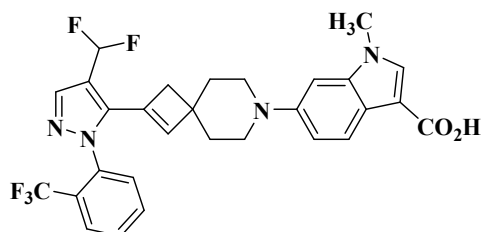


(218)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 217 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 6-fluoronicotinato. MS (ESI) *m/z*: 521.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.86 – 7.78 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H),); EC₅₀ = 1085 nM.

EJEMPLO 219

Ácido 6-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

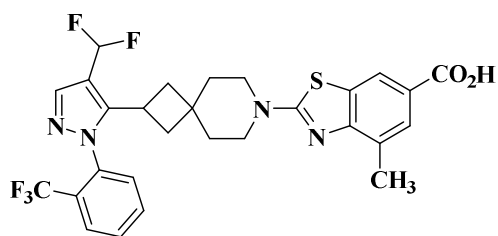


(219)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 214 mediante el reemplazo de etil 6-bromo-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato con metil 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato. MS (ESI) m/z : 557.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5
- 10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 2.91 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H); EC_{50} = 180 nM.

EJEMPLO 220

Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico

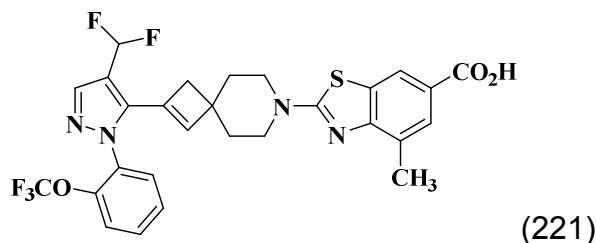


(220)

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 215 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 577.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 3.70-3.40 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H); EC_{50} = 378 nM.
- 20

EJEMPLO 221

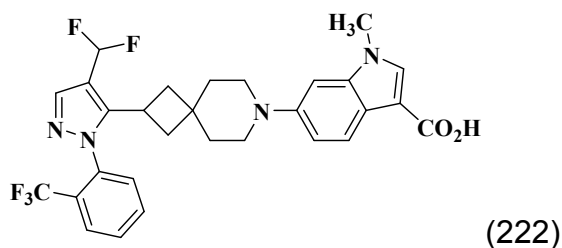
Ácido 2-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 217 mediante el reemplazo de etil 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato con metil 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato. MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.16 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H),
10 3.63-3.43 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H); EC_{50} = 182 nM.

EJEMPLO 222

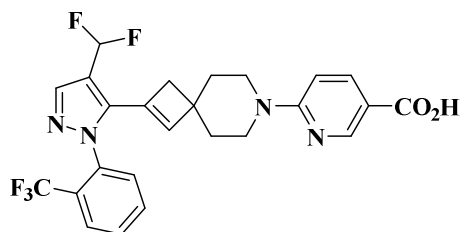
Ácido 6-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general B para la preparación del Ejemplo 219 mediante el reemplazo de 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-eno, TFA con 2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]nonano, TFA. MS (ESI) m/z : 559.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81 (br d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), falta pico adicional debido a la supresión de agua; EC_{50} = 275 nM.
- 20

EJEMPLO 223

Ácido 6-(2-(4-(difluorometil)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)nicotínico

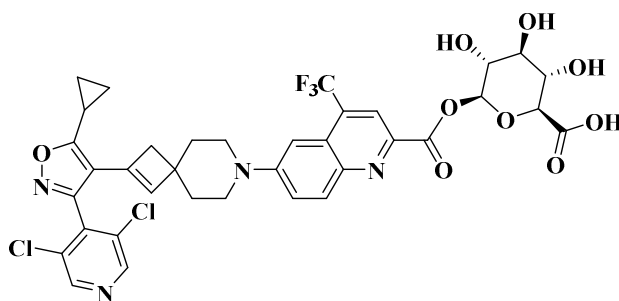


(223)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método general A para la preparación del Ejemplo 218 mediante el reemplazo de (2-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina con (2-(trifluorometil)fenil)hidrazina. MS (ESI) m/z : 505.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.60-1.39 (m, 4H); EC_{50} = 205 nM.

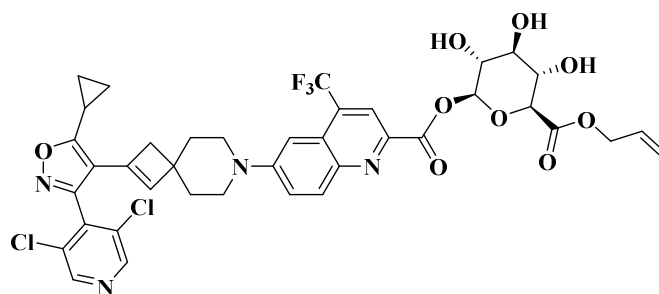
Ejemplo 224

Ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico



(224)

Etapa 1. (2S,3R,4S,5S,6S)-6-((aliloxi)carbonil)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato



A una mezcla de ácido 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (Ejemplo 85, 36,5 mg, 0,059 mmol) y HATU (24,8 mg, 0,065 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml), se agregó N-metilmorfolina (0,013 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, y luego se agregó alil (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxilato (16,7 mg, 0,071 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se purgó con nitrógeno para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-100 % de EtOAc/CH₂Cl₂, columna Isco de 12 g) para obtener (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((aliloxi)carbonil)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (31,8 mg, 0,038 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) *m/z*: 831,5[M+H]⁺.

Etapas 2. Ejemplo 224.

A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((aliloxi)carbonil)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il 6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)-7-azaspiro[3.5]non-1-en-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato (0,50 g, 0,60 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (69,5 mg, 0,060 mmol) en THF (8,0 ml) a 0 °C, se agregó Et₃N (0,13 ml, 0,96 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 40 min, se agregó acetonitrilo, y luego, Celite. Luego, la mezcla se evaporó para retirar los solventes, se cargó en un cartucho y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa C-18 (columna HP C-18 Isco de 100 g, 10-100 % de B en A, fase móvil A = 10:90 acetonitrilo: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B = 90:10 acetonitrilo: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones recolectadas que contenían el producto deseado se purgaron con

nitrógeno para retirar los solventes, y el residuo se liofilizó para obtener ácido (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-((6-(2-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metil)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (0,34 g, 0,43 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS (ESI) *m/z*: 791.2[M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98-12.86 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.89 (br dd, *J*=9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 73 nM.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

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 informaron en la sección Ejemplos con otros datos analíticos.

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 CO₂. 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 CO₂. 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 CO₂. 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 EC₅₀.

Ensayo agudo *in vivo* en ratones:

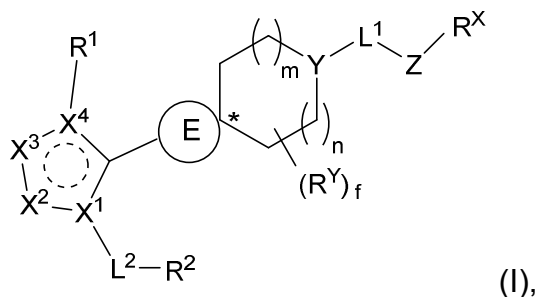
Se adquieren ratones macho C57BL6/NTac, con un peso de 25-28 g, de Taconic Labs (Hudson, NY) y se mantienen a base de alimento para roedores con 18 % de proteína Teklad Global (Harlan Laboratories). Después de una semana de aclimatación, los ratones se dividen en grupos según el peso corporal. Se

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 RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). El íleo también se disecciona y se conserva en RNeasy. Las muestras de tejido en RNeasy 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. 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

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

X¹ y X⁴ son, cada uno independientemente, C o N;

X² y X³ son, cada uno independientemente, CR⁵, N, NR⁶, O o S;

El anillo E es un carbociclilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el
carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0
10 a 3 R³;

* indica un átomo espiro de carbono;

Y es CR⁷ o N;

m y n son, cada uno independientemente, un entero de 0, 1 o 2;

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

15 Z es un arilo de 6 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene
1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, un
carbociclilo de 3 a 10 miembros, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que
contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en
donde el arilo, el heteroarilo, el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen
20 independientemente con 0 a 5 R⁸;

L¹ es un enlace covalente, O, S, -NR¹⁶-, -S(O)₂-, C₁₋₃ alquileo, C₁₋₃
heteroalquileo, C₂₋₄ alquilenilo, C₂₋₄ alquinileno, arilo o un heteroarilo de 5 a 6
miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente
de N, O y S que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados
25 independientemente de N, O y S; en donde el alquileo, alquilenilo, arilo,
heteroalquileo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0

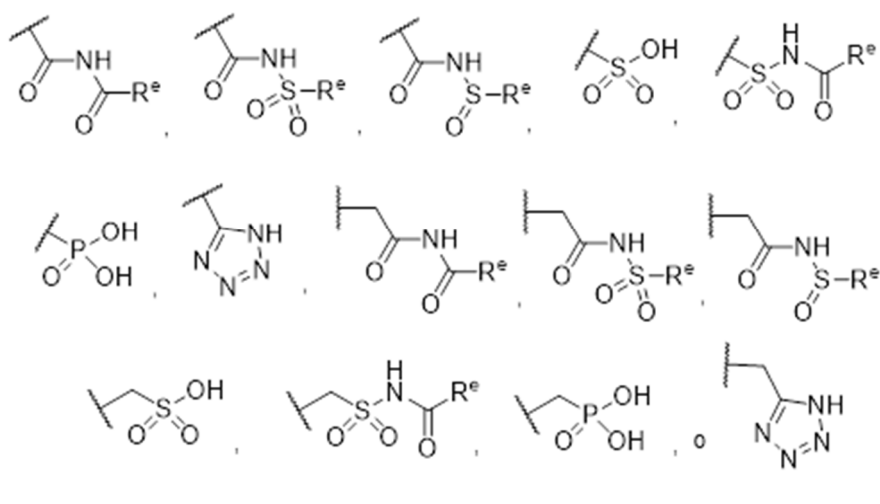
a 3 R¹¹;

L² es un enlace covalente, O, S, –NR¹⁷–, C_{1–3} alquilenos o C_{1–3} heteroalquilenos, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituyen independientemente con 0 a 3 R¹⁵;

5 R^X es L³–R^Z;

L³ es un enlace covalente, C_{1–3} alquilenos, –C(O)NR¹²–CH₂– o –OCH₂–, en donde el C_{1–3} alquilenos se sustituye con 0 a 3 R⁴;

R^Z es –CN, –C(O)OR¹³, –C(O)NR^{14a}R^{14b},



10 R^e es C_{1–6} alquilo, C_{3–6} cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o arilo;

R^Y es cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C_{1–6} alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R^Y, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman una porción puente; y siempre que, cuando Y es N y R^Y está unido a un átomo de carbono adyacente a Y, entonces R^Y no sea halo, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi o haloalcoxi;

15 R¹ 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 con 0 a 3 R⁹;

20 R² es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, carbociclilo de 3

a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R¹⁰;

5 R³, R⁵, y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁴ es, cada uno independientemente, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi o alquilamino; o de manera alternativa, dos R⁴, junto con los átomos a los
10 que están unidos, forman una porción carbociclilo o heterociclilo;

R⁶, R¹⁶ y R¹⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, o haloalcoxialquilo;

R⁸ y R¹⁰ son, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo,
15 -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -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, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c,, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆
haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde el
20 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 es, cada uno independientemente, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

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

R^c es, cada uno independientemente, R^b o, de manera alternativa, los dos R^c, junto
con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 4, 5, 6
o 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados
independientemente de N, O y S;

30 R^d es cada uno independientemente R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,

cicloalcoxi, heterocicliloxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquiltio, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$,
 5 $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$,
 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$,
 $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$,
 $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, o $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$;

R^9 es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino o C_{1-6} alquilo;

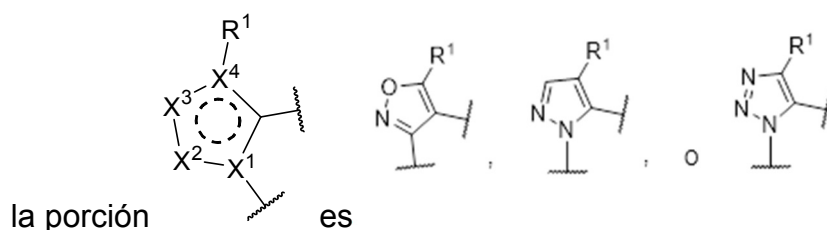
10 R^{11} y R^{15} son cada uno independientemente halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} heterociclilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-10} alquilo, glucosilo o carboxi(trihidroxi)tetrahidropirani; y

15 R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} heterociclilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un
 20 tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un estereoisómero, un
 25 tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

L^1 es un enlace covalente, O, S, NH, C_{1-3} alquileo, $-(C_{1-3} \text{ alquileo})_a-O-(C_{1-3}$

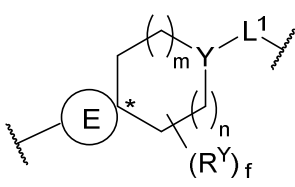
alquilenos)_b-, -(C₁₋₃ alquilenos)_a-S-(C₁₋₃ alquilenos)_b- o -(C₁₋₃ alquilenos)_a-NH-(C₁₋₃ alquilenos)_b-, en donde C₁₋₃ alquilenos se sustituye con 0 a 3 R¹¹;

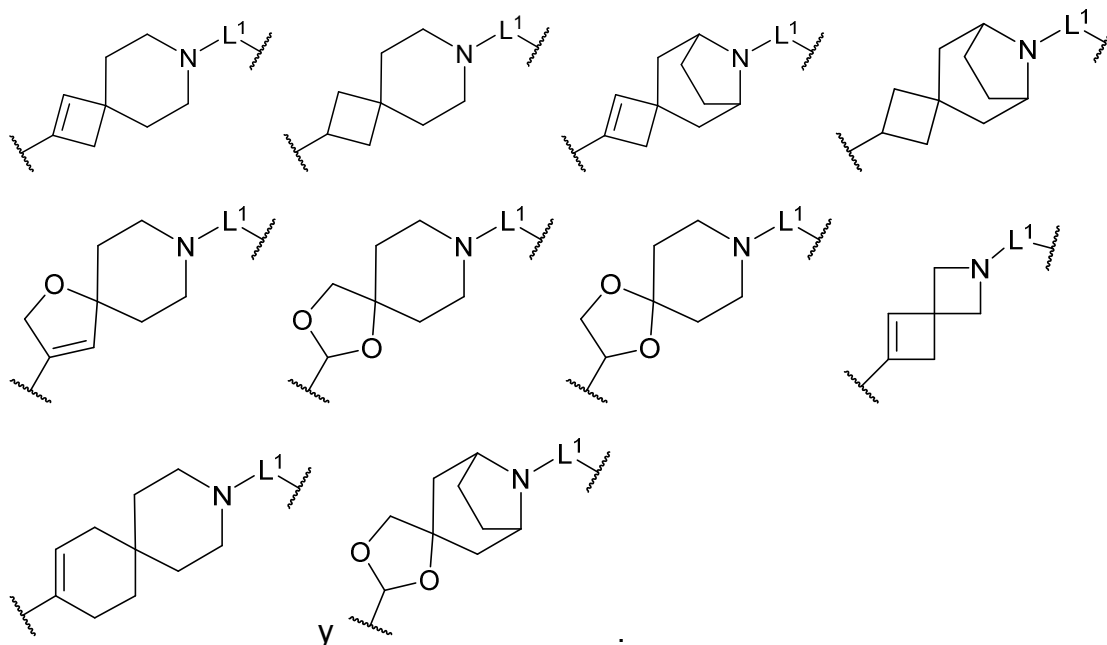
a es un entero de 0 o 1;

b es un entero de 0 o 1; siempre que a y b no sean ambos 1; y

5 L² es un enlace covalente.

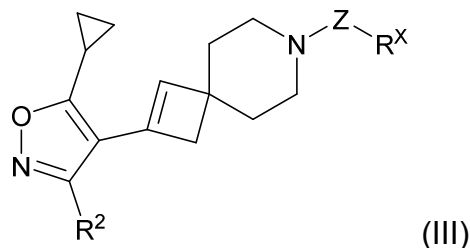
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

10 la porción  se selecciona de:



15 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 5 R⁸.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa mediante la Fórmula (III):



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

Z es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico o bicíclico se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸;

10 R² es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y piridinilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 2 R¹⁰;

R⁸ es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalcoxi;

15 R¹⁰ es, cada uno independientemente, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalcoxi;

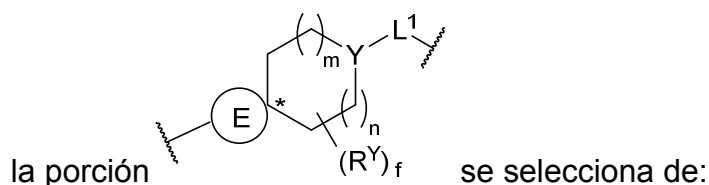
R^x es -C(O)OH o -C(O)NH-S(O)₂R^e; y

R^e es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

20 X¹ es C, X² es N, X³ es O, y X⁴ es C; o X¹ es N, X² es N, X³ es C, y X⁴ es C;

Y es CH o N;





- Z es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxadiazolilo, benzo[d]tiazolilo, imidazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, 10 pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo o quinoxalinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 R⁸;

15 R^x es -CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃),
-C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo),
-C(O)NHCH₂C(O)OH, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -C(O)NHS(O)₂(ciclopropilo),
-OCH₂C(O)OH o -C(O)O(carboxi(trihidroxi)tetrahidropiranilo);

261

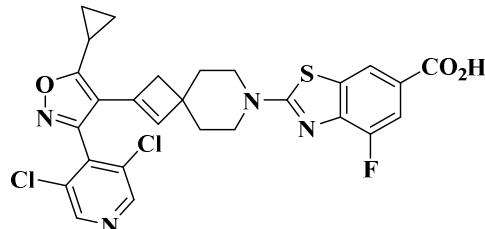
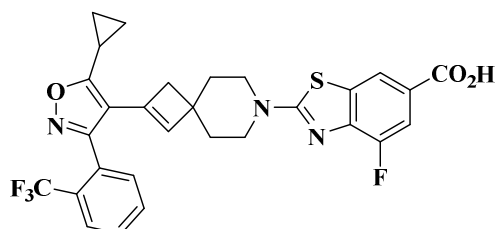
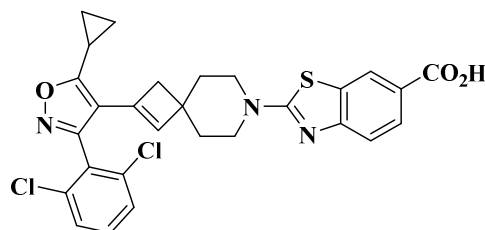
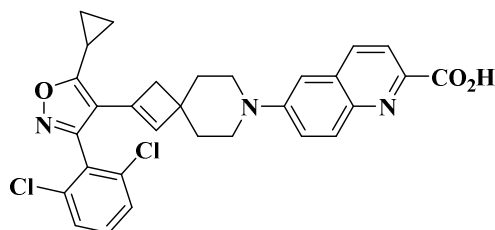
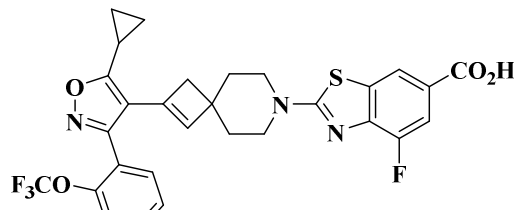
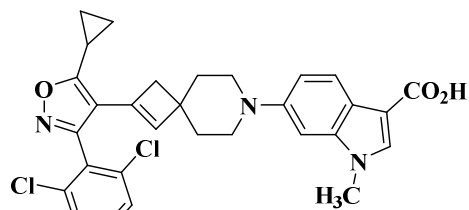
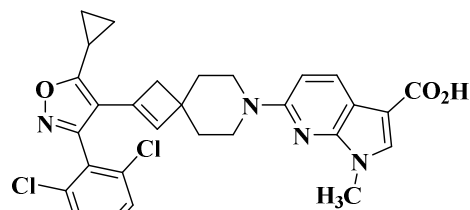
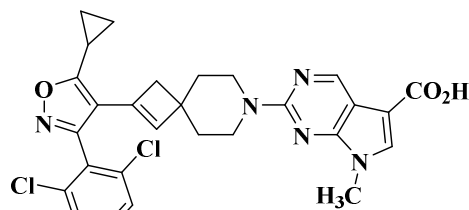
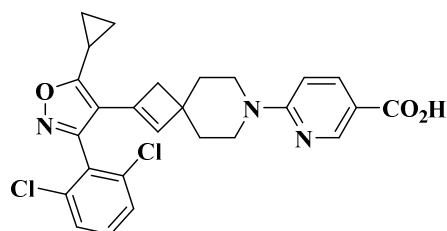
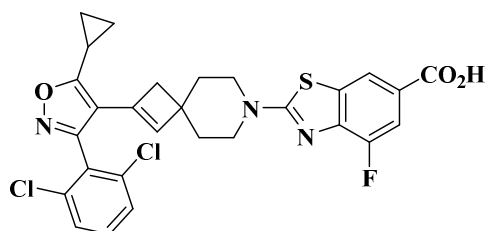
R¹ es -CHF₂, -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o metilciclopropilo;

R² es ciclohexilo, fenilo o piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo se sustituyen independientemente con 1 a 3 R¹⁰; y

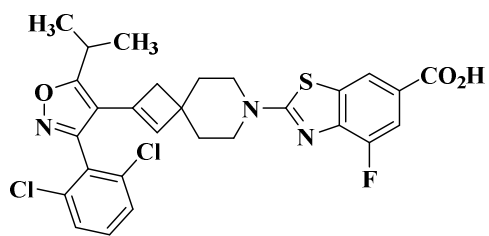
R¹⁰ es, cada uno independientemente, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, o -OCF₃.

5

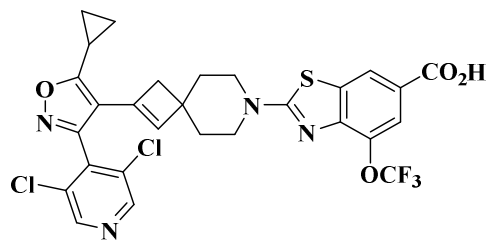
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



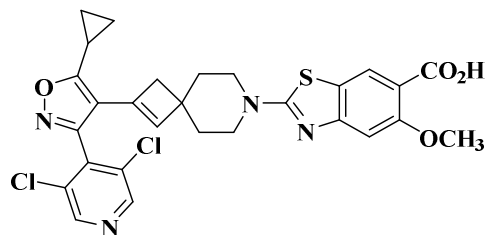
10



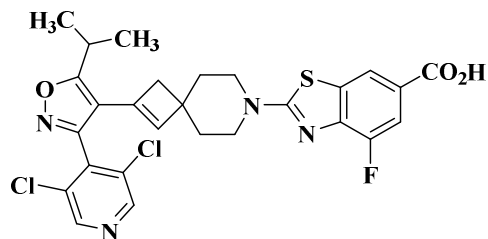
,



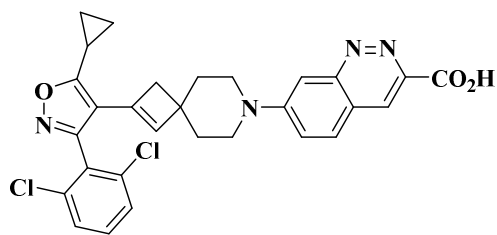
,



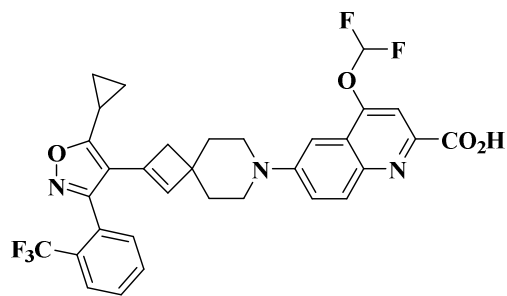
,



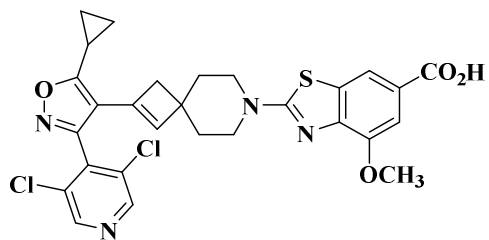
,



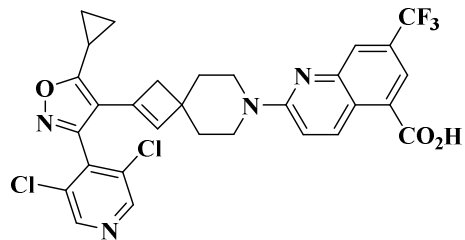
,



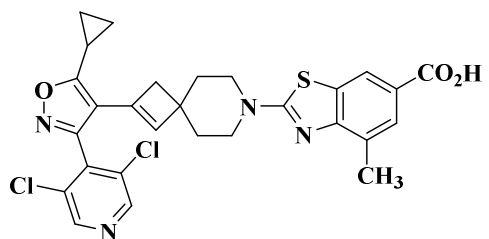
,



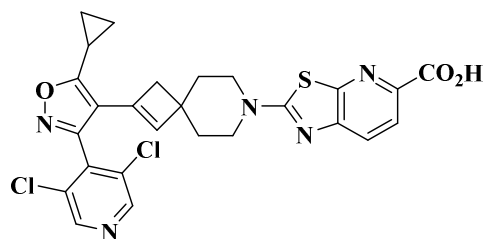
,



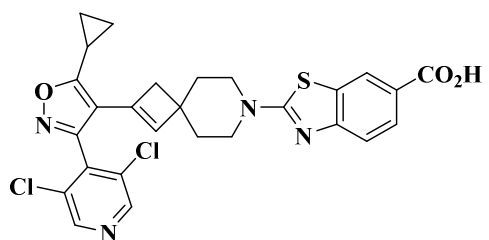
,



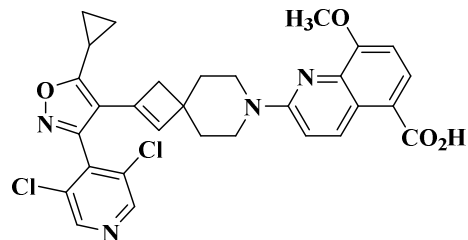
,



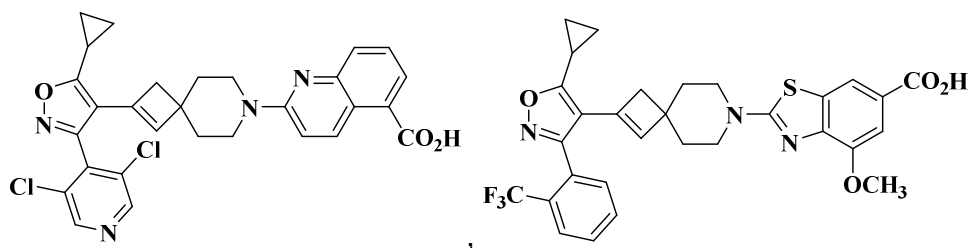
,



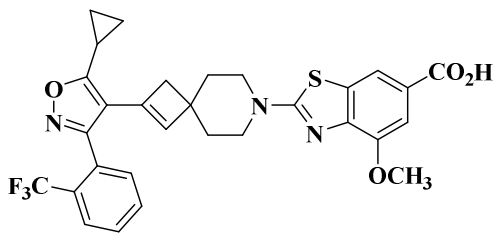
,



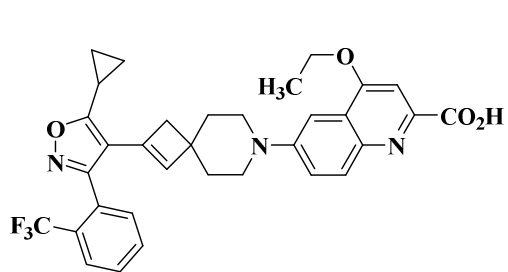
,



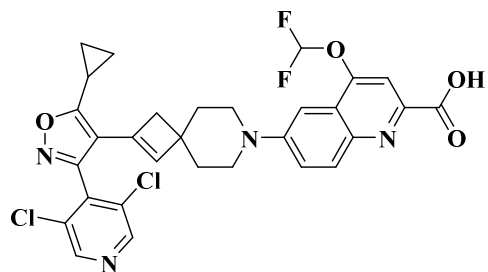
,



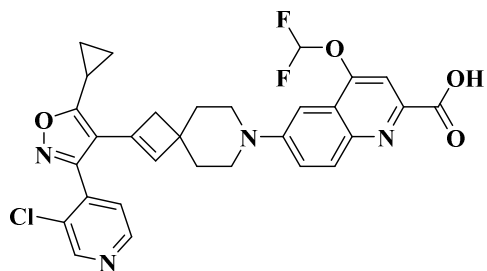
,



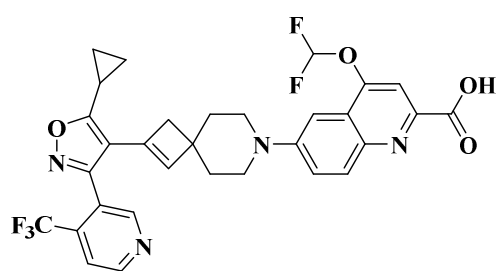
,



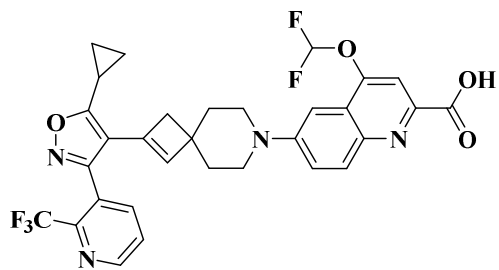
,



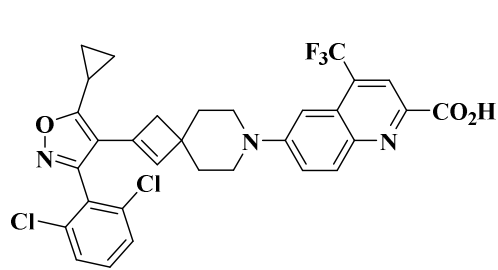
,



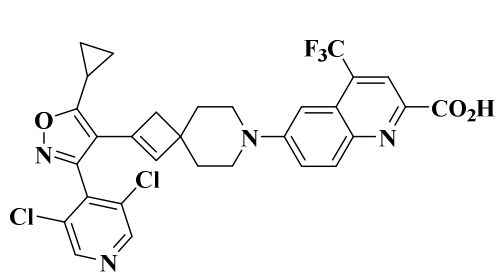
,



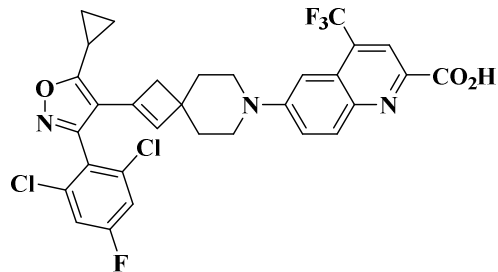
,



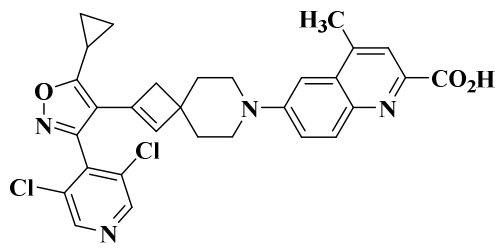
,



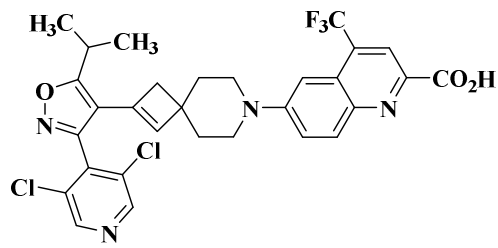
,



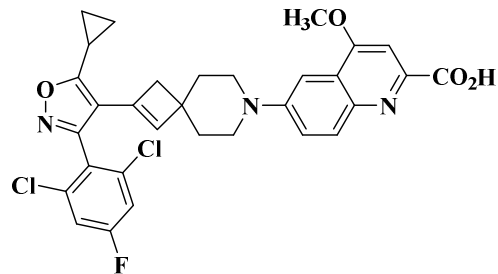
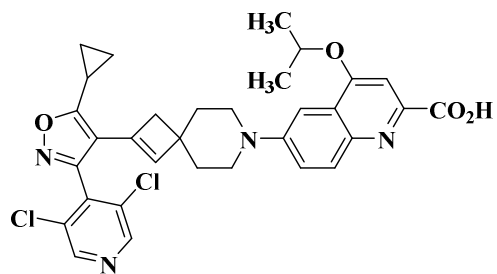
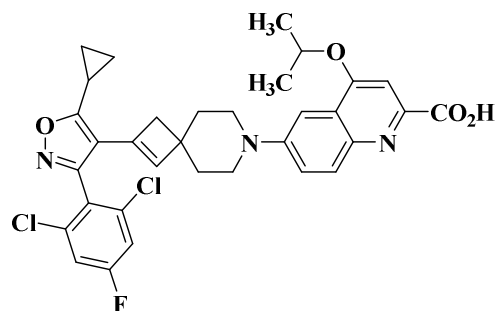
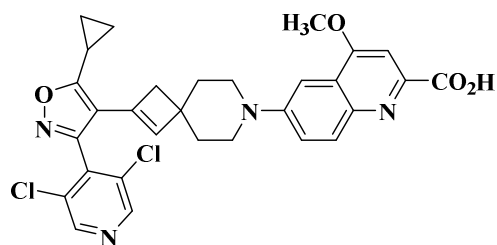
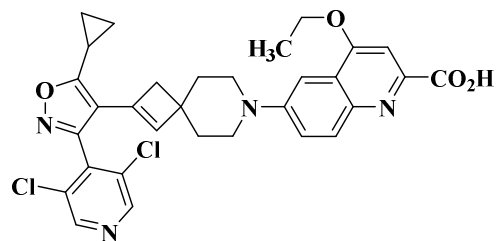
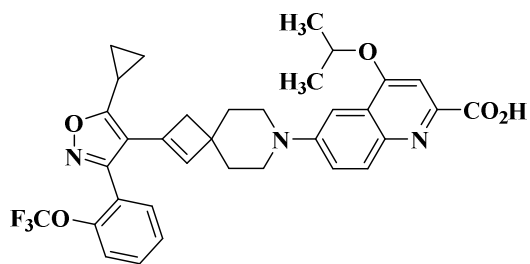
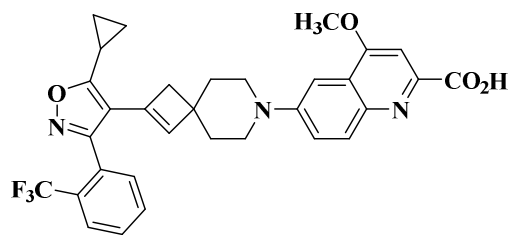
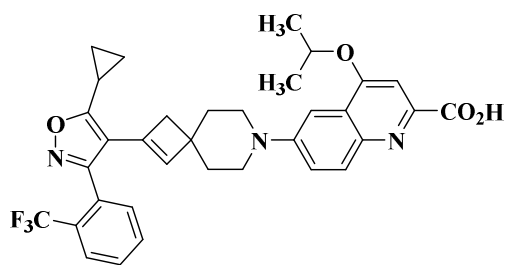
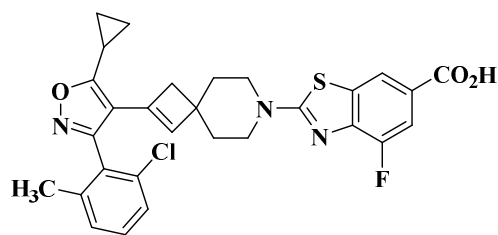
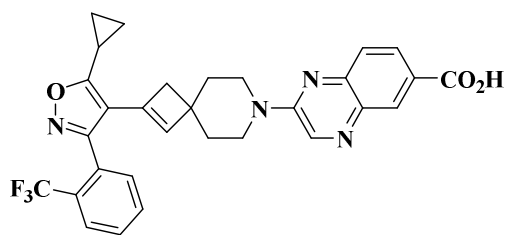
,



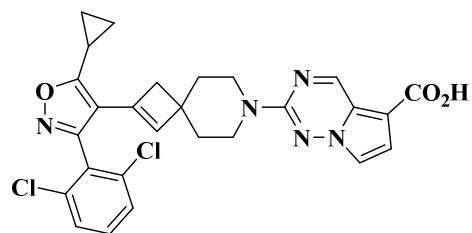
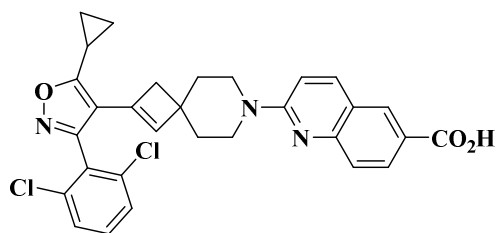
,

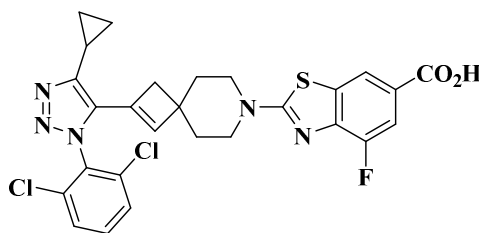
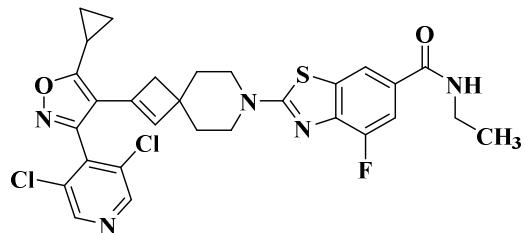
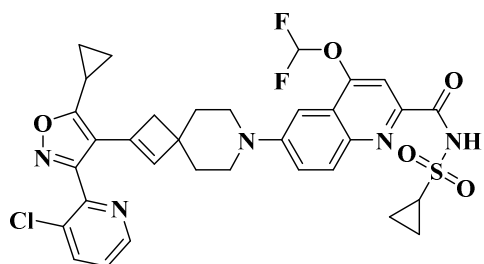
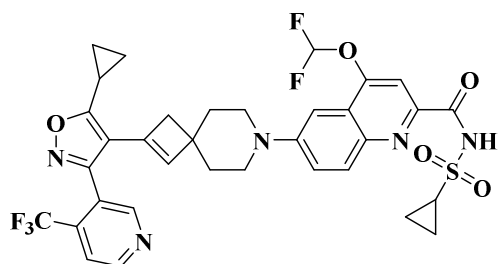
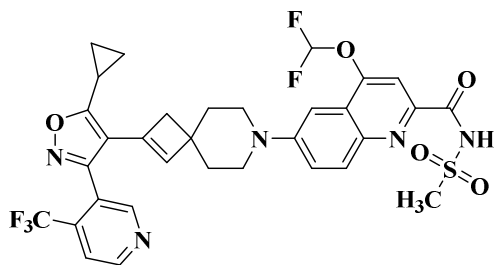
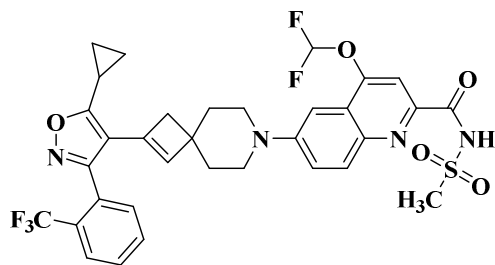
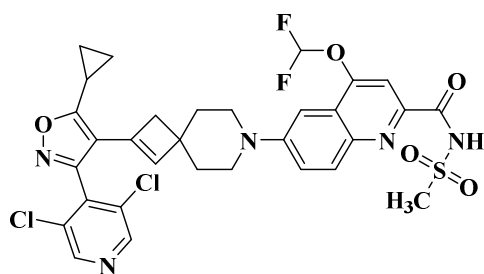
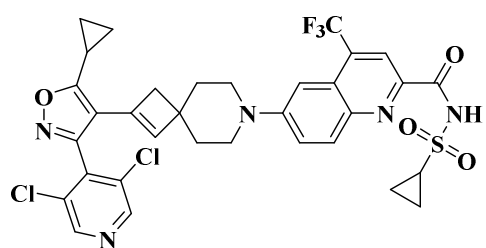
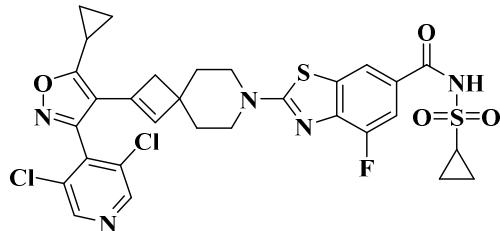
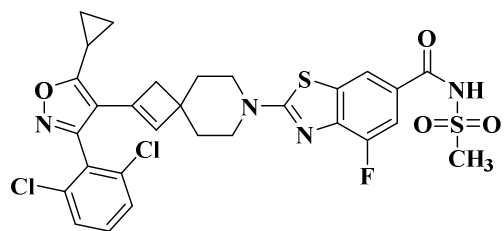
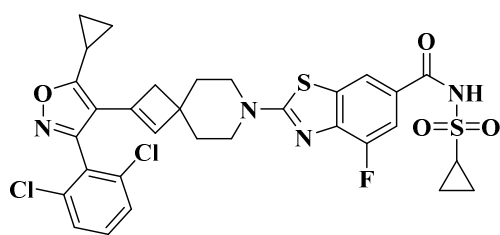
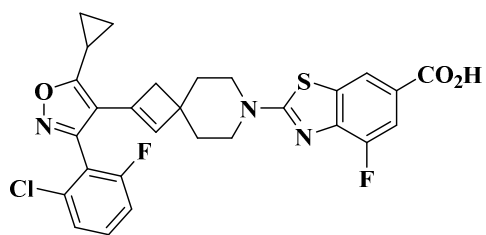


,

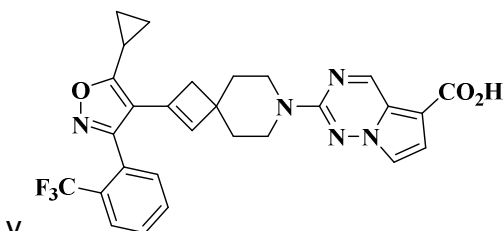
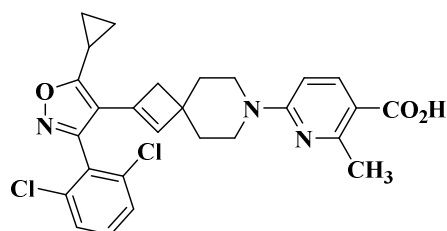
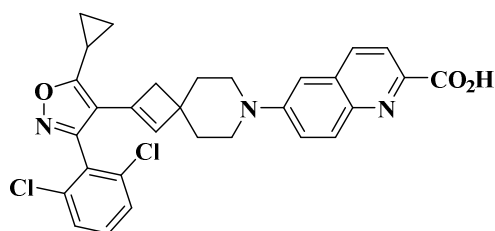


5





5



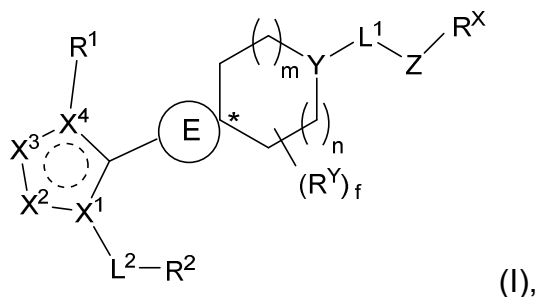
y

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos descritos en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, metabólicos o colestásicos.
13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la fibrosis patológica es fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis biliar o fibrosis pancreática.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de esteatohepatitis no
5 crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) o cirrosis biliar primaria (PBC).
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos modulan la actividad del receptor farnesoide X (FXR), por ejemplo, como agonistas. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a la desregulación de FXR, tales como fibrosis patológica, rechazo de trasplante, cáncer, osteoporosis y trastorno inflamatorio, mediante el uso de compuestos y composiciones farmacéuticas.