

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 902**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2015 PCT/EP2015/002512**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16096116**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2015 E 15816666 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3233831**

54 Título: **Novedosos compuestos moduladores de FXR (NR1H4)**

30 Prioridad:

17.12.2014 EP 14004260

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

16.07.2019

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**KINZEL, OLAF;
KREMOSER, CLAUD;
BLOMGREN, PETER, A.;
CURRIE, KEVIN, S.;
KROPF, JEFFREY, E.;
SCHMITT, AARON;
WATKINS, WILLIAM, J.;
XU, JIANJUN y
GEGE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 719 902 T3

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

DESCRIPCIÓN

Novedosos compuestos moduladores de FXR (NR1H4)

5 La presente invención se refiere a compuestos que se unen al receptor NR1H4 (FXR) y actúan como agonistas o moduladores de FXR. La invención se refiere además al uso de los compuestos para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades y/o dolencias mediante la unión de dicho receptor nuclear a dichos compuestos.

10 Los organismos multicelulares son dependientes de mecanismos avanzados de transferencia de información entre células y compartimentos celulares. La información que se transmite puede ser muy compleja y puede dar como resultado la alteración de programas genéticos implicados en la diferenciación, proliferación, o reproducción celular. Las señales, u hormonas, son a menudo moléculas de bajo peso molecular, tales como péptidos, ácidos grasos, o derivados de colesterol.

15 Muchas de estas señales producen sus efectos cambiando en última instancia la transcripción de genes específicos. Un grupo bien estudiado de proteínas que media una respuesta celular a varias señales es la familia de factores de transcripción conocidos como receptores nucleares, denominada a partir de ahora en el presente documento a menudo como "NR". Los miembros de este grupo incluyen receptores de hormonas esteroideas, vitamina D, ecdisona, ácido cis y trans retinoico, hormona tiroidea, ácidos biliares, derivados de colesterol, ácidos grasos (y otros proliferadores peroxisómicos), así como los denominados receptores huérfanos, proteínas que son estructuralmente similares a otros miembros de este grupo, pero para las cuales no se conocen ligandos. Los receptores huérfanos pueden ser indicativos de rutas de señalización desconocidas en la célula o pueden ser receptores nucleares que funcionan sin activación del ligando. La activación de la transcripción por alguno de estos receptores huérfanos puede producirse en ausencia de un ligando exógeno y/o a través de rutas de transducción de la señal que se originan de la superficie celular (D. J. Mangelsdorf et al., *Cell* 1995, 83, 835; R. M. Evans, *Mol. Endocrinol. Chem.* 2005, 19, 1429).

30 En general, se han definido tras dominios funcionales en los NR. Se cree que un dominio en el extremo amino tiene alguna función reguladora. Va seguido por un dominio de unión a ADN denominado a partir de ahora en el presente documento como "DBD" que comprende dos elementos de dedo de cinc y reconoce un elemento específico sensible a hormona denominado "HRE" dentro los promotores de genes sensibles. Se ha mostrado que los restos de aminoácidos específicos en el "DBD" confieren especificidad de unión a una secuencia de ADN (M. Schena y K. R. Yamamoto, *Science* 1988, 241, 965). Un dominio de unión a ligando denominado a partir de ahora en el presente documento como "LBD" está en la región del extremo carboxi de los NR conocidos.

35 En ausencia de hormonas, el LBD parece interferir en la interacción del DBD con su HRE. La unión hormonal parece dar como resultado un cambio conformacional en el NR y por tanto abre esta interferencia (A. M. Brzozowski et al., *Nature* 1997, 389, 753). Un NR sin el LBD activa constitutivamente la transcripción, pero a bajo nivel.

40 Se han propuesto coactivadores o activadores de la transcripción para formar un puente entre los factores de la transcripción específicos de secuencia, la maquinaria de transcripción basal y además alterar la estructura de la cromatina de una célula diana. Varias proteínas similares a SRC-1, ACTR, y Gripl interactúan con los NR en una manera potenciada por ligando (D. M. Heery et al., *Nature* 1997, 387, 733; T. Heinzel et al., *Nature* 1997, 387, 43; K. W. Nettles y G. L. Greene, *Annu. Rev. Physiol. Chem.* 2005, 67, 309).

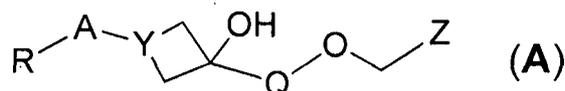
45 Los moduladores de receptores nucleares como las hormonas esteroideas afectan al crecimiento y la función de las células específicas mediante la unión a receptores intracelulares y la formación de complejos receptor-ligando nucleares. Los complejos de receptor nuclear-hormona interactúan a continuación con un HRE en la región de control de los genes específicos y alteran la expresión del gen específico (A. Aranda y A. Pascual, *Physiol. Rev.* 2001, 81, 1269).

50 El receptor farnesoide X alfa (denominado a menudo también a partir de ahora en el presente documento como NR1H4 cuando se refiere al receptor humano) es un receptor nuclear prototípico de tipo 2 que activa genes tras la unión a la región promotora de los genes diana de una manera heterodimérica con el receptor retinoide X (B. M. Forman et al., *Cell* 1995, 81, 687). Los ligandos fisiológicos relevantes de NR1H4 son ácidos biliares (D. J. Parks et al., *Science* 1999, 284, 1365; M. Makishima et al., *Science* 1999, 284, 1362). El más potente es un ácido quenodesoxicólico (CDCA), que regula la expresión de algunos genes que participan en la homeostasia de los ácidos biliares. Farnesol y sus derivados, en su conjunto denominados farnesoides, se describen originalmente para activar el ortólogo de rata a una alta concentración, pero no activan el receptor humano o de ratón. FXR se expresa en el hígado, en la totalidad del tracto gastrointestinal incluyendo el esófago, estómago, duodeno, intestino delgado, colon, ovario, glándula suprarrenal y riñón. Más allá de controlar la expresión génica intracelular, FXR también parece estar implicado en la señalización paracrina y endocrina regulando en exceso la expresión del Factor 15 de crecimiento de fibroblastos de la citoquina (roedores) o 19 (monos, seres humanos, J. A. Holt et al., *Genes Dev.* 2003, 17, 1581; T. Inagaki et al., *Cell Metab. Chem.* 2005, 2, 217).

65 Los compuestos de molécula pequeña que actúan como moduladores de FXR se han divulgado en las siguientes

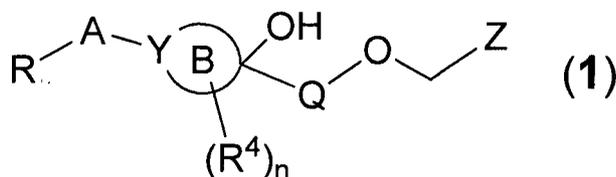
publicaciones: WO 2000/037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2011/020615, WO 2012/087519, WO 2012/087520 y WO 2012/087521. Se han revisado recientemente moduladores FXR de molécula pequeña adicionales (M. L. Crawley, *Expert Opin Ther. Pat.* 2010, 20,1047; D. Merk et al., *Future Med. Chem.* 2012, 4, 1015 y C. Gege et al., *Curr. Top. Med. Chem. Chem.* 2014, 14, 2143).

En el documento WO 2013/007387, se divulgan derivados de ciclobutilo y azetidina que contienen hidroxilo de la siguiente fórmula general en la que las variables se definen de manera similar a como se muestra en esta solicitud.



Aunque se han divulgado numerosos agonistas de FXR hasta la fecha, todavía existe la necesidad de entregar agonistas de FXR mejorados.

Dicho problema ha sido resuelto por un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula (1), un enantiómero, diastereómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-R⁷, alquilen C₀₋₆-O-R⁷, alquilen C₀₋₆-CN, alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-O-R⁷, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₀₋₆-CO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷SO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-SO_x-R⁷, alquilen C₀₋₆-SO₃H, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁸COR⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)SO₂-R⁸, y alquilen C₀₋₆-SO₂-heterocicloalquilo C₃₋₁₀,

en donde alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros están sin sustituir o sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, O-alquilo C₁₋₃ y O-halo-alquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, alquilen C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, oxo, CO₂H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; o R⁷ y R⁸ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden completar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, en donde el anillo ring está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄;

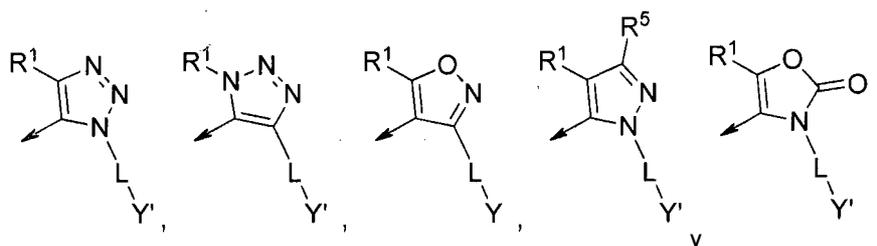
A es un arilo mono o bicíclico de 6-10 miembros o un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

B es un anillo cicloalquilo C₅₋₈ o, si Y es N, entonces B es un heterocicloalquilo C₅₋₈ que contiene un átomo de nitrógeno y en donde el sustituyente Q no es directamente adyacente al sustituyente A;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo, pirimidilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halo-alcoxi C₁₋₄;

Y se selecciona entre N, CH o CF;

Z se selecciona entre



en donde

5 L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilen C₁₋₃ y alquilen C₁₋₃-O;

Y' se selecciona entre fenilo, piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈, en donde fenilo, piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈ están sustituidos con R² y R³ y opcionalmente sustituidos una o dos veces con un grupo seleccionado entre flúor, cloro, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, OH, alcoxi C₁₋₃, fluoro-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃;

20 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluoro-ciclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

30 x se selecciona entre 0, 1 y 2.

En otra realización, La presente invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) como un medicamento.

35 En una realización adicional, La presente invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) para su uso en la profilaxia y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por FXR.

En otra realización, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) para la preparación de un medicamento para la profilaxia y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por FXR.

40 También se divulga un método para tratar o prevenir enfermedades mediadas por FXR en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) al sujeto.

45 En otra realización en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la enfermedad se selecciona entre dolencias colestáticas crónicas intrahepáticas o algunas formas de dolencias colestáticas extrahepáticas; fibrosis hepática; trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos del hígado; cirrosis hepática; esteatosis hepática y síndromes asociados, efectos colestáticos o fibróticos que se asocian con cirrosis inducida por alcohol o con formas de la hepatitis transmitidas por virus; insuficiencia hepática o isquemia hepática tras resección hepática mayor; esteatohepatitis asociada con quimioterapia (CASH); insuficiencia hepática aguda; y/o enfermedades inflamatorias del intestino.

50 En otra realización en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la enfermedad se selecciona entre trastornos lipídicos y de lipoproteínas; diabetes de Tipo II y complicaciones clínicas de la diabetes de Tipo I y Tipo II, incluyendo nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética y otros efectos observados de la diabetes a largo plazo manifestados clínicamente; dolencias y enfermedades que resultan de degeneración crónica grasa y fibrótica de órganos debido a acumulación forzosa de lípidos y específicamente triglicéridos y posterior activación de rutas profibróticas, tales como hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), o esteatohepatitis no alcohólica (NASH); obesidad o síndrome metabólico (dolencias combinadas de dislipidemia, diabetes o índice de masa corporal muy anómalo); y/o infarto de miocardio agudo, ictus o trombosis aguda que se

produce como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica. En otra realización en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la enfermedad se selecciona entre trastornos hiperproliferativos no malignos y trastornos hiperproliferativos malignos, específicamente de carcinoma hepatocelular, adenoma de colon y poliposis, adenocarcinoma de colon, cáncer de mama, adenocarcinoma de páncreas, esófago de Barrett u otras formas de enfermedades neoplásicas del tracto gastrointestinal y del hígado.

Los compuestos de la presente invención comparten una estructura química común de acuerdo con la Fórmula (1) en la reivindicación 1.

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R en la Fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷.

En una realización preferida adicional, en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-R⁹, SO₂-alquilo C₁₋₃.

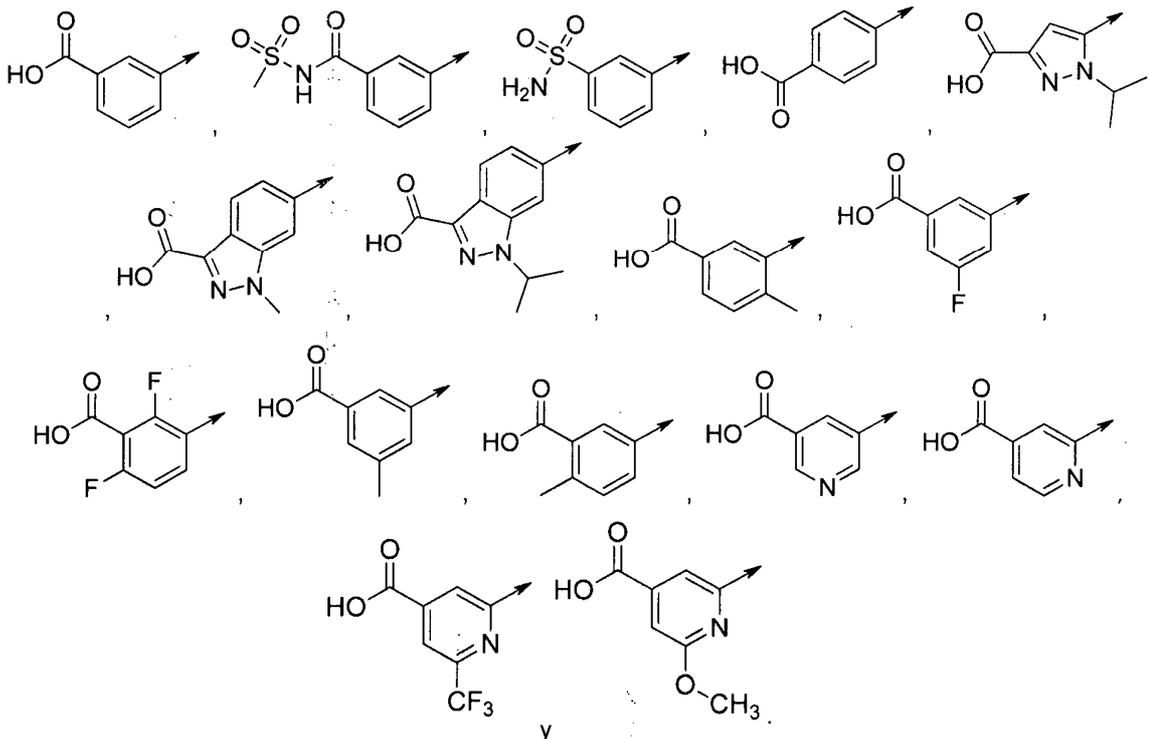
En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆.

En otra realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H.

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆.

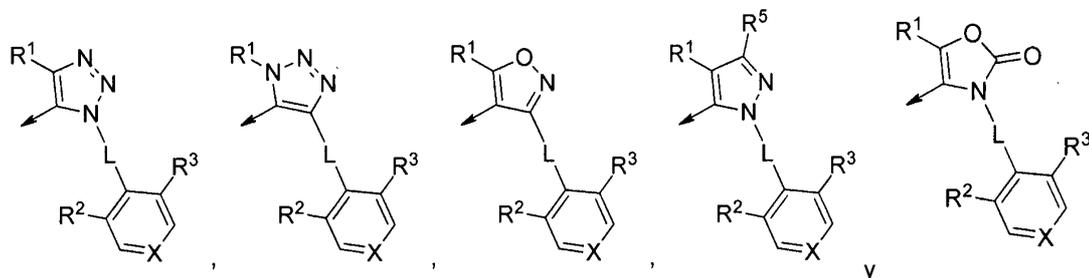
Más preferentemente, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, quinolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización preferida adicional, en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R-A se selecciona entre



40

En una realización preferida adicional, en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Z se selecciona entre



5

en donde

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilen C₁₋₃ y alquilen C₁₋₃-O-;

10

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO;

15

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃;

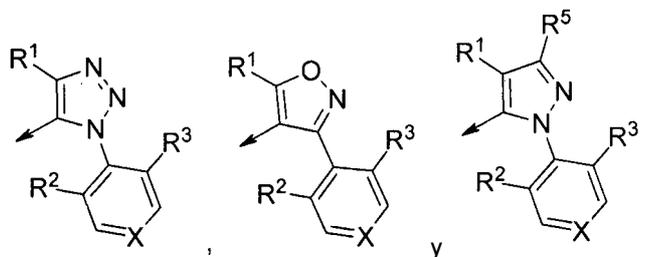
20

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluoro-ciclopropilo; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃,

25

En una realización más preferida, en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Z se selecciona entre



30

en donde

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO;

35

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en CF₃, CHF₂, isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

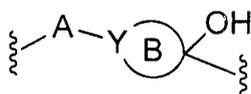
R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y

40

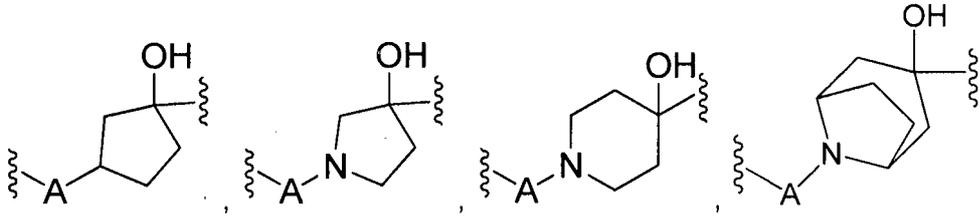
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃.

En una realización preferida adicional, en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el resto

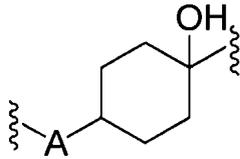


45

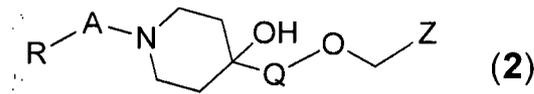
se selecciona entre



5
y



10 En una realización más preferida, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (2)



en donde

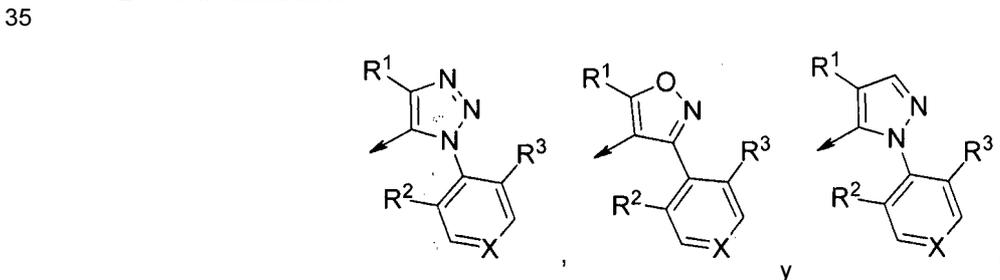
15 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷, en donde

25 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-R⁹, SO₂-alquilo C₁₋₆;
R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆; y
R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H;

30 Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo y pirimidilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂ y CF₃;

Z se selecciona entre



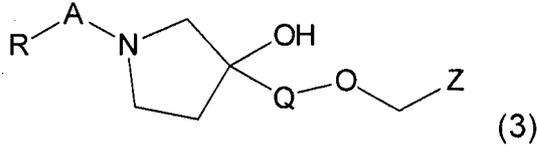
X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;

40 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y
 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula (3)

5



en donde

10

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

15

R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷, en donde

20

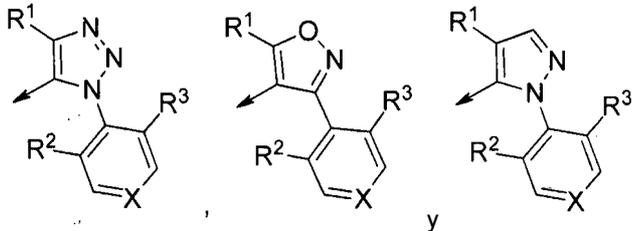
R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-R⁹, SO₂-alquilo C₁₋₆;
 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆; y
 R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H;

25

Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo y pirimidilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂ y CF₃;

Z se selecciona entre

30



X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;

35

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y

40

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃.

En el contexto de la presente invención "alquilo C₁₋₆" significa una cadena de alquilo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

45

la expresión "halo-alquilo C₁₋₆" significa que uno o más átomos de hidrógeno en la cadena de alquilo están reemplazados por un halógeno. Un ejemplo preferido de los mismos es CF₃.

50

"Alqueno C₂₋₆" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono carbono. Ejemplos de los mismos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo o (1E,3Z)-2-metilpenta-1,3-dien-1-ilo. Son ejemplos preferidos, etenilo, propenilo o (1E,3Z)-2-metilpenta-1,3-dien-1-ilo.

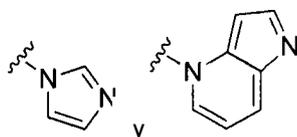
"Alquilino C₂₋₆" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace carbono a carbono. Ejemplos de los mismos incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo o 3-hexinilo. Ejemplos preferidos de los mismos incluyen etinilo y propinilo.

5 Un "alquileno 0-6" significa que el grupo respectivo es divalente y conecta el residuo unido con la parte restante de la molécula. Por otra parte, en el contexto de la presente invención, "alquileno 0" pretende representar un enlace.

10 Un grupo cicloalquilo C₅₋₁₀ significa un sistema de anillo mono, bi o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende de 5 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo carbocíclico puentado comprenden dos o más sistemas de anillo que comparten átomos de anillo cabeza de puente no adyacentes. Los ejemplos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octanilo, espiro[3.3]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, adamantilo y pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octilo.

15 Un grupo heterocicloalquilo C₃₋₁₀ significa un anillo de carbono mono, bi o espirocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que 1, 2 o 3 átomos de carbono se reemplazan por 1, 2 o 3 heteroátomos, respectivamente, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente entre N, O, S, SO y SO₂. Ejemplos de los mismos incluyen epoxidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinil tetrahidropirano, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 4-quinuclidinilo, 1,4-dihidropiridinilo y 3,6-dihidro-2*H*-tiopirano. El grupo heterocicloalquilo C₃₋₁₀ puede estar conectado con la parte restante de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

25 Un sistema de anillo heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros (dentro de la solicitud también denominado heteroarilo) que contiene hasta 4 heteroátomos, significa un anillo heteroaromático monocíclico, tal como pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Además, significa un sistema de anillo bicíclico en donde el/los heteroátomo/s puede/n estar presente en uno o ambos anillos, incluidos los átomos de la cabeza de puente. Ejemplos de los mismos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, indolilo, indolizínilo y pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo. El átomo de nitrógeno o azufre del sistema heteroarilo también se puede oxidar opcionalmente al correspondiente *N*-óxido, *S*-óxido o *S,S*-dióxido. Si no se indica de otra manera, el sistema heteroarilo se puede conectar a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Ejemplos para heterociclos unidos a *N* son

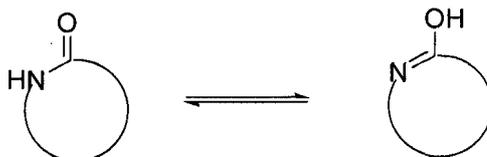


35 Un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 6 a 10 miembros (dentro de la solicitud también denominado arilo) significa un ciclo de carbono aromático tal como fenilo o naftalenilo.

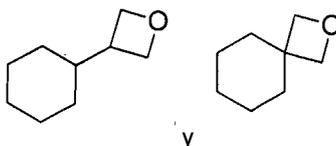
40 El término "*N*-óxido" representa compuestos, en donde el nitrógeno en el sistema heteroaromático (preferentemente piridinilo) se oxida. Tales compuestos pueden obtenerse de una manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención (tal como en un grupo piridinilo) con H₂O₂ o un perácido en un disolvente inerte.

Halógeno se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo, más preferentemente flúor o cloro y lo más preferentemente flúor.

45 Además, los compuestos de la presente invención están parcialmente sujetos a tautomerismo. Por ejemplo, si un grupo heteroaromático que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo está sustituido con un grupo hidroxilo en el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno, puede aparecer el siguiente tautomerismo:



50 Un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar conectado de forma recta o espirocíclica, por ejemplo cuando el ciclohexano está sustituido con el grupo heterocicloalquilo oxetano, son posibles las siguientes estructuras:



El experto en la materia apreciará que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus requisitos de valencia u otras razones, no pueden utilizarse para sustituir a un grupo en particular, la lista se debe leer con el conocimiento del experto para incluir solo aquellos miembros de la lista que son adecuados para sustituir al grupo en particular.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de un compuesto profármaco. "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto de acuerdo con la presente invención por una reacción con una enzima, ácido gástrico o similar bajo una condición fisiológica en el cuerpo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente. Ejemplos de los profármacos, son compuestos, en donde el grupo amino en un compuesto de la presente invención se acila, alquila o fosforila para formar, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en donde el grupo hidroxilo se acila, alquila, fosforila o convierte en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en donde el grupo carboxilo se esterifica o amida. Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Otros ejemplos del profármaco son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linolenoiléster.

En el hígado humano, las UDP-glucuronosiltransferasas actúan sobre ciertos compuestos que tienen amino, carbamilo, tio (sulfhidrilo) o grupos hidroxilo para conjugar uridina difosfato- α -D-glucurónico a través de enlaces de glucósidos, o para esterificar compuestos con grupos carboxi o hidroxilo en el proceso del metabolismo de fase II. Los compuestos de la presente invención pueden estar glucuronidados, es decir, conjugados con ácido glucurónico, para formar glucurónidos, particularmente glucurónidos (β -D).

Los metabolitos de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente divulgación.

Un paso en la formación de la bilis es la conjugación de los ácidos biliares individuales con un aminoácido, particularmente glicina o taurina. Los compuestos de la presente invención pueden conjugarse con glicina o taurina en una posición sustituible.

Cuando puede producirse tautomerismo, como por ejemplo tautomería ceto-enólica, de los compuestos de la presente invención o de sus profármacos, las formas individuales, como por ejemplo La forma ceto y enol, están dentro del alcance de la invención, así como sus mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, como por ejemplo enantiómeros, isómeros cis/trans, confómeros y similares.

Si se desea, los isómeros pueden separarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros usando, por ejemplo, fases estacionarias quirales.

Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplado con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros. Otra forma de obtener enantiómeros puros a partir de mezclas racémicas utilizaría la cristalización enantioselectiva con contraiones quirales.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Algunos ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o amins orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden estar protonados, puede estar presente y puede usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico,

ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos para la persona experta en la materia. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por métodos que son conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo, poniendo en contacto estos con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de solvatos, tales como los que incluyen agua como solvato, o solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes, en particular etanol.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un compuesto profármaco del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo junto con un transportador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" se refiere a uno o más principios activos y a uno o más ingredientes inertes que conforman el transportador, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como principios activos análogos a un compuesto profármaco u otros moduladores de los receptores nucleares.

Las composiciones son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las dolencias que se estén tratando y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

La invención se refiere además al uso de dichos compuestos para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades y/o dolencias mediante la unión de dicho receptor nuclear a dichos compuestos. Además, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades y/o dolencias mediante la unión de dicho receptor nuclear a dichos compuestos. De manera específica, la presente invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula (1) para la preparación de un medicamento para la profilaxia y/o el tratamiento de dolencias intrahepáticas crónicas o algunas formas de dolencias colestáticas extrahepáticas, de fibrosis hepática, de dolencias colestáticas intrahepáticas agudas, de trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos que surgen de una composición de la bilis inadecuada, de dolencias gastrointestinales con una captación reducida de grasa de la dieta y vitaminas de la dieta solubles en grasa, de enfermedades inflamatorias del intestino, de trastornos lipídicos y de lipoproteínas, de diabetes de Tipo II y complicaciones clínicas de la diabetes de Tipo I y Tipo II, de dolencias y enfermedades que resultan de degeneración crónica grasa y fibrótica de órganos debido a acumulación forzosa de lípidos y específicamente triglicéridos y posterior activación de rutas profibróticas, de obesidad y síndrome metabólico (dolencias combinadas de dislipidemia, diabetes o índice de masa corporal muy anómalo), de infarto agudo de miocardio, de ictus agudo, de trombosis que se produce como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica, de infecciones persistentes por bacterias intracelulares o protozoos parasíticos, de trastornos hiperproliferativos no malignos, de trastornos hiperproliferativos malignos, de adenocarcinoma de colon y carcinoma hepatocelular en particular, de esteatosis hepática y síndromes asociados, de insuficiencia hepática o mal funcionamiento hepático como un resultado de enfermedades hepáticas crónicas o de resección hepática quirúrgica, de infección por hepatitis B, de infección por hepatitis C y/o efectos colestáticos y fibróticos que se asocian con cirrosis inducida por alcohol o con formas de la hepatitis transmitidas por virus.

Medicamentos como los referidos en el presente documento pueden prepararse mediante procesos convencionales, incluyendo la combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Se propuso FXR por ser un sensor nuclear de ácidos biliares. Como resultado, este modula, la salida sintética de los ácidos biliares en el hígado y su recirculación en el intestino (regulando las proteínas de unión a los ácidos biliares). Pero más allá de la fisiología de los ácidos biliares, FXR parece estar implicado en la regulación de muchos procesos fisiológicos diversos que son relevantes en la etiología y para el tratamiento de enfermedades tan diversas

como cálculos biliares de colesterol, trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo II, dislipidemias u obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedades inflamatorias del intestino o formas intrahepáticas crónicas de colestasis y muchas otras enfermedades (T. Claudel et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25, 2020; Y. D. Wang et al., *Cell Res.* 2008, 18, 1087).

5 FXR regula un modelo complejo de genes de respuesta en el hígado y en el tracto gastrointestinal. Los productos
 génicos tienen impacto sobre diversos procesos fisiológicos. En el curso de un análisis funcional de FXR, la primera
 red reguladora que se analizó fue la regulación de la síntesis de ácidos biliares. Mientras que los LXR inducen la
 10 enzima clave de la conversión del colesterol en ácidos biliares, Cyp7A1, mediante la inducción del receptor nuclear
 regulador LRH-1, FXR reprime la inducción de Cyp7A1 mediante la regulación en exceso del ARNm que codifica
 SHP, un receptor nuclear adicional que es represivo dominante sobre LRH-1. Debido a que FXR se une a los
 productos finales de esta ruta, los ácidos biliares primarios tales como ácido cólico (CA) o CDCA, esto puede verse
 como un ejemplo de inhibición de la retroalimentación en el nivel de expresión génica (B. Goodwin et al., *Mol. Cell*
 2000, 6, 517; T. T. Lu et al., *Mol. Cell* 2000, 6, 507). En paralelo a la represión de la síntesis de ácidos biliares
 15 mediante SHP, FXR induce un intervalo de transportadores ABC así denominado (para el casete de unión a ATP)
 que son responsables de la exportación de ácidos biliares tóxicos desde el citosol de los hepatocitos en los
 canalículos, las ramificaciones pequeñas del conducto biliar donde se origina la bilis. Esta función hepatoprotectora
 de FXR fue evidente en primer lugar con el análisis de ratones inactivados para FXR (C. J. Sinal et al., *Cell* 2000,
 20 102, 731), donde se mostró la expresión por defecto o la expresión en exceso de varios transportadores ABC en el
 hígado. El análisis detallado adicional desveló la bomba principal excretora de sales biliares BSEP o ABCB11 (M.
 Ananthanarayanan et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 28857; J. R. Plass et al., *Hepatology* 2002, 35, 589) así como la
 enzima clave que media la transferencia de lípidos desde las lipoproteínas a los fosfolípidos, PLTP (N. L. Urizar et
 al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 39313), y dos transportadores de membrana de los canalículos para los fosfolípidos,
 25 MRP-2 (ABCC4) (H. R. Kast et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 2908) y MDR-3 (ABCB4); L. Huang et al., *J. Biol. Chem.*
 2003, 278, 51085) son dianas directas para la activación de la transcripción dirigida al ligando por FXR (resumida en:
 M. Miyata, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 312, 759; G. Rizzo et al., *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol.*
Disord. 2005, 5, 289).

El hecho de que FXR parezca ser el sensor principal de metabolitos y el regulador de la síntesis, la exportación y la
 30 recirculación de los ácidos biliares sugirió el uso de ligandos de FXR para inducir el flujo biliar y el cambio de
 composición de los ácidos biliares hacia una composición más hidrófila. Con el desarrollo del primer ligando de FXR
 GW4064 (P. R. Maloney et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2971; T. M. Willson et al., *Med. Res. Rev.* 2001, 21, 513)
 como un compuesto herramienta y del ligando de ácidos biliares artificial semisintético 6-alfa-etil-CDCA, se podrían
 35 analizar los efectos de la superestimulación de FXR mediante agonistas potentes. Se ha mostrado que ambos
 ligandos inducen flujo biliar en animales con el conducto biliar ligado. Por otra parte, Además de efectos coleréticos,
 también se pudieron demostrar efectos hepatoprotectores (R. Pellicciari et al., *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3569; Y. Liu
 et al., *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 1678). Este efecto hepatoprotector se extendió además a un efecto antifibrótico que
 resulta de la represión de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz, TIMP-1 y 2, la inducción de
 40 la metaloproteinasas de la matriz 2 que resuelve depósitos de colágeno en células estrelladas hepáticas y la posterior
 reducción de ARNm de alfa-colágeno y ARNm de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) que son
 ambos factores profibróticos mediante agonistas de FXR (S. Fiorucci et al., *Gastroenterology* 2004, 127, 1497; S.
 Fiorucci et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 584). Además, se demostró actividad antiolestática en modelos
 animales con conducto biliar ligado así como en modelos animales de colestasis inducida por estrógeno (Fiorucci et
 al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 313, 604).

Los estudios genéticos demuestran que en formas hereditarias de colestasis (colestasis intrahepática familiar
 45 progresiva = PFIC, de Tipo I - IV) la localización nuclear del propio FXR se redujo como consecuencia de una
 mutación en el gen FIC1 (en PFIC Tipo I, también denominada enfermedad de Byler) (F. Chen et al.,
Gastroenterology 2004, 126, 756; L. Alvarez et al., *Hum. Mol. Genet.* 2004, 13, 2451) o se reducen los niveles de la
 50 bomba exportadora de fosfolípido MDR-3 que codifica el gen diana FXR (en PFIC Tipo III). En conjunto existe
 un cuerpo creciente de evidencias de que los compuestos que se unen a FXR demostrarán utilidad clínica considerable
 en el régimen terapéutico de dolencias colestáticas crónicas tales como cirrosis biliar primaria (PBC) o colangitis
 esclerosante primaria (PSC) (revisado en: G. Rizzo et al., *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*
 2005, 5, 289; G. Zollner et al., *Mol. Pharm.* 2006, 3, 231; S. Y. Cai et al., *Expert Opin. Ther. Targets* 2006, 10, 409).

El profundo impacto que la activación de FXR tiene sobre el metabolismo de los ácidos biliares y la excreción no es
 solo relevante para los síndromes colestáticos sino incluso más directamente para una terapia contra la formación de
 60 cálculos biliares. Los cálculos biliares producidos por el colesterol se forman debido a la baja solubilidad del
 colesterol que se bombea activamente fuera del hepatocito en la luz de los canalículos. Es el porcentaje de
 contenido relativo de los tres componentes principales, ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol libre, que determina
 la formación de micelas mixtas y por tanto la solubilidad aparente del colesterol en la bilis. Los polimorfismos de FXR
 se cartografían como loci de rasgos cuantitativos como un factor que contribuye a la formación de cálculos biliares
 (H. Wittenburg, *Gastroenterology* 2003, 125, 868). Usando el compuesto GW4064 como herramienta de FXR
 65 sintética podría demostrarse que la activación de FXR conduce a una mejora del índice de saturación del colesterol
 (CSI) y directamente a una supresión de la formación de cálculos biliares en ratones C57L susceptibles a cálculos
 biliares mientras que el tratamiento en ratones inactivados para FXR no muestra efecto sobre la formación de

cálculos biliares (A. Moschetta et al., *Nature Medicine* 2004, 10, 1352).

Estos resultados califican a FXR como una buena diana para el desarrollo de agonistas de moléculas que se pueden usar para prevenir la formación de cálculos biliares producidos por el colesterol o para prevenir la reformación de cálculos biliares tras la eliminación quirúrgica o litotricia por onda de choque (descrita en: S. A. Doggrell, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2006, 7, 344).

Por tanto, en una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto se usan para la profilaxia y/o el tratamiento de trastorno inflamatorios obstructivos o crónicos que surgen de una composición de la bilis inadecuada tal como la colelitiasis conocida también como cálculos biliares producidos por el colesterol.

Más allá de sus fuertes efectos hepatoprotectores y coleréticos así como antifibróticos que se muestran tras la activación estimulada de moléculas pequeñas en el hígado, FXR parece tener un papel en la protección del intestino de la transformación neoplásica y del desarrollo de pólipos y su transición en adenocarcinoma en el intestino (S. Modica et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 9589 y R. R. Maran et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 328, 469). De forma similar a la situación en el intestino, la ausencia de FXR conduce a un elevado aumento en la formación del carcinoma hepatocelular (HCC), la forma más prominente de cáncer hepático (I. Kim et al., *Carcinogenesis* 2007, 28, 940 y F. Yang et al., *Cancer Res.* 2007, 67, 863). Mientras que un FXR funcional evita la formación de adenocarcinoma de colon y carcinoma hepatocelular, la activación de FXR induce la regeneración del hígado tras hepatectomía (W. Huang et al., *Science* 2006, 312, 233).

Los efectos combinados hepatoprotectores, antineoplásicos y regeneradores del hígado asociados con la activación de FXR pueden aprovecharse terapéuticamente para el uso de agonistas de FXR en el tratamiento de enfermedades hepáticas graves. En una realización, los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos se usan en el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como HCC, la estimulación del recrecimiento del hígado y la mejora de los efectos secundarios asociados con la resección mayor del hígado, cirrosis hepática independiente de la etiología y la prevención o el tratamiento de la isquemia hepática en el curso del trasplante de hígado o cirugía mayor del hígado.

Debido al descubrimiento del primer agonista sintético de FXR y su administración a roedores llegó a ser evidente que FXR es un regulador clave de triglicéridos en suero (P. Maloney et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2971; T. Willson et al., *Med. Res. Rev.* 2001, 21, 513). Durante los últimos seis años se han publicado evidencias acumuladas de que la activación de FXR por agonistas sintéticos conduce a una reducción significativa de los triglicéridos en suero, principalmente en forma de VLDL reducido, pero también de una reducción del colesterol total en suero (H. R. Kast et al., *Mol. Endocrinol.* 2001, 15, 1720; N. L. Urizar et al., *Science* 2002, 296, 1703; G. Lambert et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 2563; M. Watanabe et al., *J. Clin. Invest.* 2004, 113, 1408; A. Figge et al., *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 2790; S. Bilz et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290, E716).

Pero la disminución de triglicéridos en suero no es un efecto independiente. El tratamiento de ratones db/db u ob/ob con el agonista sintético de FXR GW4064 dio como resultado una reducción marcada y combinada de triglicéridos en suero, colesterol total, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos tales como 3-OH Butirato. Por otra parte, La activación de FXR se acopla con la ruta de señalización de insulina intracelular en hepatocitos, dando como resultado una producción reducida de glucosa de gluconeogénesis hepática pero un aumento simultáneo de glucógeno hepático. La sensibilidad a la insulina así como la tolerancia a glucosa fueron alteradas positivamente por el tratamiento de FXR (K. R. Stayrook et al., *Endocrinology* 2005, 146, 984; Y. Zhang et al., *PNAS* 2006, 103, 1006; B. Cariou et al., *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 11039; K. Ma et al., *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 1102; D. Duran-Sandoval et al., *Biochimie* 2005, 87, 93). Se observó también recientemente un efecto sobre la reducción del peso corporal en ratones sobrealimentados con una dieta alta de lípidos (C. Lihong et al., *American Diabetes Association (ADA) 66^a annual scientific sessions*, junio de 2006, número de resumen 856-P). Este efecto de pérdida de peso puede ser el resultado de FXR en FGF-19, un factor de crecimiento de fibroblastos que se conoce por conducir a una pérdida de peso y a un fenotipo atlético (J. Holt et al., *Genes Dev.* 2003, 17, 1581; E. Tomlinson et al., *Endocrinology* 2002, 143, 1741). En recientes solicitudes de patente, se demostró el efecto del agonista de FXR sobre la reducción del peso corporal (documento WO 2004/087076; documento WO 2003/080803).

En conjunto, estos efectos farmacológicos de los agonistas de FXR pueden aprovecharse de diferentes maneras terapéuticas: se piensa que los compuestos de unión a FXR son buenos candidatos para el tratamiento de la diabetes de Tipo II debido a su sensibilización a la insulina, efectos glucogenogénicos, y efectos de disminución de lípidos.

En una realización, los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos se usan en la profilaxia y/o el tratamiento de la diabetes de Tipo II que se puede superar mediante la regulación en exceso mediada por FXR de la sensibilidad de la insulina sistémica y la señalización de la insulina intracelular en el hígado, el aumento en la captación de glucosa periférica y la metabolización, aumento en el almacenamiento de glucógeno en el hígado, disminución de la salida de glucosa en suero procedente de la gluconeogénesis transmitida por el hígado.

En una realización adicional, dichos compuestos y composiciones farmacéuticas se usan para la profilaxia y/o el tratamiento de dolencias intrahepáticas crónicas, tales como PBC, PSC, colestasis familiar progresiva (PFIC), cirrosis inducida por alcohol y colestasis asociada, y algunas formas de dolencias colestáticas extrahepáticas, o fibrosis hepática.

La invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (1) o a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para la profilaxia y/o el tratamiento de las dolencias gastrointestinales con una captación reducida de grasa de la dieta y de vitaminas de la dieta solubles en grasa que pueden ser superadas por niveles intestinales crecientes de ácidos biliares y fosfolípidos.

En una realización adicional, dicho compuesto o composición farmacéutica se usa para prevenir y/o tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos de lípidos y lipoproteínas tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aterosclerosis como dolencia clínicamente manifestada que se puede mejorar por el efecto beneficioso de FXR sobre la disminución del colesterol total en plasma, disminución de triglicéridos en suero, aumento de conversión de colesterol hepático en ácidos biliares y eliminación aumentada y conversión metabólica de VLDL y otras proteínas en el hígado.

En una realización adicional, dicho compuesto y composición farmacéutica se usan para la profilaxia y/o el tratamiento de enfermedades donde la disminución combinada de lípidos, los efectos anticolestáticos y antifibróticos de los medicamentos dirigidos a FXR se pueden aprovechar para el tratamiento de la esteatosis hepática y los síndromes asociados tales como NASH, o para el tratamiento de efectos colestáticos y fibróticos que están asociados a cirrosis inducida por alcohol, o a formas de hepatitis transmitidas por virus.

Junto con los efectos hipolipidémicos se mostró también que la pérdida de FXR funcional conduce a un aumento de la aterosclerosis en ratones inactivados para ApoE (E. A. Hanniman et al., J. Lipid Res. 2005, 46, 2595). Por lo tanto, los agonistas de FXR pueden tener una utilidad clínica como fármacos antiateroescleróticos y cardioprotectores. La regulación por defecto de la Endotelina -1 en células vasculares del músculo liso puede contribuir también a dichos efectos terapéuticos beneficiosos (F. He et al., Circ. Res. 2006, 98, 192).

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) o a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para el tratamiento preventivo y postraumático de los trastornos cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, ictus, o trombosis aguda que se produce como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica.

Más allá del control intestinal y la formación de pólipos colónicos, FXR parece expresarse en tejido de cáncer de mama y en líneas celulares pero no en tejido de mama sano y parece interactuar con el receptor de estrógenos en células de cáncer de mama positivas para ER (K. E. Swales et al., Cancer Res. 2006, 66, 10120 y F. Journe et al., Breast Cancer Res. Treat. 2009, 115, 523).

Esto permitiría considerar FXR también como una diana potencial para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente formas de cáncer metastatizante que expresan una forma de FXR sensible a moléculas pequeñas.

En una realización adicional, dichos compuestos y composiciones farmacéuticas se usan para la profilaxia y/o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos malignos tales como formas diferentes de cánceres, específicamente determinadas formas de cáncer de mama, hígado o colon donde la interferencia con un ligando de FXR tendrá un impacto beneficioso.

Por último, FXR también parece estar implicado en el control de la defensa antibacteriana en el intestino (T. Inagaki et al., PNAS. 2006, 103, 3920) aunque no se proporciona un mecanismo exacto. A partir de estos datos publicados, sin embargo, se puede concluir que el tratamiento con agonistas de FXR puede tener un impacto beneficioso en la terapia de los trastornos inflamatorios del intestino (IBD), en particular aquellas formas donde la parte superior (ileal) del intestino está afectada (por ejemplo, enfermedad ileal de Crohn) porque este parece ser el sitio de acción de control de FXR en el crecimiento bacteriano. En los IBD la insensibilización de la inmunorrespuesta adaptativa está algo dañada en el sistema inmunitario intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano podría ser entonces desencadenante causal del establecimiento de una respuesta inflamatoria crónica. Por lo tanto, la amortiguación del crecimiento bacteriano por mecanismos portadores de FXR podría ser un mecanismo clave para prevenir episodios inflamatorios agudos.

Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para prevenir y/o una enfermedad relacionada con enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. La restauración mediada por FXR de la función de barrera intestinal y reducción en carga bacteriana no comensal se cree que es útil para reducir la exposición de antígenos bacterianos al sistema inmunitario intestinal y por lo tanto puede reducir las respuestas inflamatorias.

La invención se refiere además a un compuesto o composición farmacéutica para la profilaxia y/o el tratamiento de obesidad y trastornos asociados tales como síndrome metabólico (dolencias combinadas de dislipidemias; diabetes y índice de masa corporal anormalmente alto) que pueden superarse mediante la disminución mediada por FXR de triglicéridos en suero, glucosa en sangre y sensibilidad aumentada a la insulina y pérdida de peso mediada por FXR.

En una realización adicional, Los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de complicaciones clínicas de diabetes de tipo I y tipo II. Los ejemplos de dichas complicaciones incluyen la nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatías diabéticas, y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD). Otras complicaciones clínicas de la diabetes están también abarcadas por la presente invención.

Además, también pueden prevenirse y/o tratarse dolencias y enfermedades que resultan de degeneración crónica grasa y fibrótica de órganos debido a acumulación forzosa de lípidos y específicamente triglicéridos y posterior activación de rutas profibróticas aplicando los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención. Dichas dolencias y enfermedades incluyen NASH y dolencias colestáticas crónicas en el hígado, glomeruloesclerosis y nefropatía diabética en el riñón, degeneración macular y retinopatía diabética en el ojo y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer en el cerebro o neuropatías diabéticas en el sistema nervioso periférico.

En su uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el principio activo en premezcla íntima con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El transportador puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas farmacéuticas orales, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o transportadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede ser de forma conveniente entre aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite graso.

Puede haber otros materiales diversos presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante como sabor a cereza o naranja.

Debido a que los compuestos de la presente invención representan mayormente los ácidos carboxílicos o isómeros aniónicos similares de los mismos, y debido a que es bien conocido que las formas salinas de los compuestos farmacológicos iónicos pueden alterar sustancialmente la biodisponibilidad de los compuestos farmacológicos, los compuestos de la presente invención pueden también utilizarse como sales con diversos contracaciones para dar como resultado una formulación oralmente biodisponible. Dichos cationes farmacéuticamente aceptables pueden estar entre otros iones monovalentes o bivalentes tales como amonio, los metales alcalinos sodio o potasio o los metales alcalinotérreos magnesio o calcio, determinadas aminas farmacéuticamente aceptables tales como tris(hidroximetil)aminometano, etilendiamina, dietilamina, piperazinas u otras, o determinados aminoácidos catiónicos tales como lisina o arginina.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Se pueden preparar soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

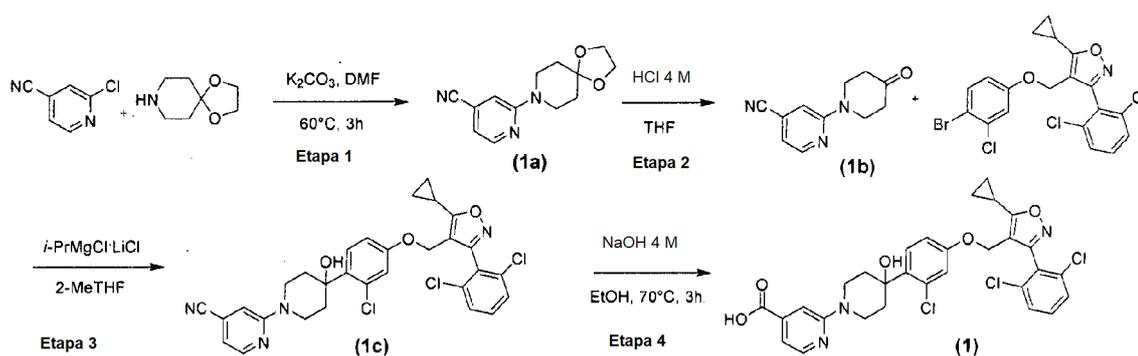
- Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y ha de preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.
- Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares, se pueden emplear. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.
- La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la dolencia a tratar y la gravedad de la dolencia que se está tratando. Tal dosificación puede confirmarse fácilmente por un experto en la materia.
- Cuando el tratamiento o la prevención de las dolencias mediadas por FXR para las cuales se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, administrado preferiblemente como una dosis diaria única o en dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosificación diaria total será generalmente de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Esta dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.
- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Por otra parte, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con habilidades habituales en la técnica, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como los descritos anteriormente.
- Las bases libres de amina correspondientes a las sales aisladas pueden generarse mediante neutralización con una base adecuada, tales como una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, carbonato de sodio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido adecuado y posterior evaporación, precipitación o cristalización. Los ácidos carboxílicos libres que corresponden a las sales aisladas pueden generarse mediante neutralización con un ácido adecuado, tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico, hidrogenosulfato de sodio, dihidrogenofosfato sódico, y extracción del ácido exento del radical carboxílico liberado en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. El ácido carboxílico, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del de la base adecuada y posterior evaporación, precipitación o cristalización.
- Se muestra a continuación una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. Se pretende que los ejemplos presentados a continuación ilustren las realizaciones particulares de la invención. Los materiales de partida adecuados, los bloques de construcción y los reactivos empleados en la síntesis como se describe a continuación están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich o Acros Organics, por ejemplo, o pueden prepararse de forma rutinaria mediante los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5ª Edición; John Wiley & Sons o T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2ª Edición, Wiley-VCH 2003; Fieser et al. "Fieser's Reagents for organic Synthesis" John Wiley & Sons 2000.

Lista de abreviaturas

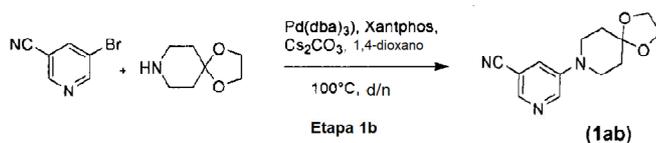
DMF dimetilformamida

NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
DCM	diclorometano
THF	tetrahidrofurano
PE	éter de petróleo
DMSO	dimetilsulfóxido
IBX	ácido <i>o</i> -yodoxibenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
TEA	trietilamina
MsCl	cloruro de mesilo
TFA	ácido trifluoroacético
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DAST	trifluoruro de (dimetilamino)azufre
TLC	cromatografía de capa fina
MeCN	acetonitrilo
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TFAA	anhídrido trifluoroacético
ACN	acetonitrilo
TMS	trimetilsililo
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo, radical libre
PCC	percomato de piridinio
HMPA	hexametilfosfonamida
Dbp	dibencilidinoacetona
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina

Síntesis general 1

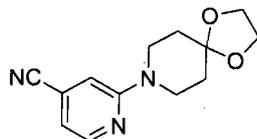


5 Etapa alternativa 1



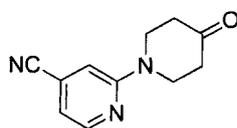
Ejemplo 1c: 2-(4-(2-Cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo

Etapa 1: 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)isonicotinonitrilo (1a)



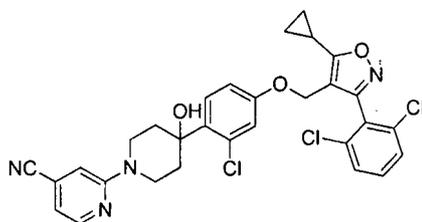
5 En un microondas, se disolvió 2-cloroisonicotinonitrilo (300 mg, 2,17 mmol) en DMF (3 ml), después se trató con 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (0,42 ml, 3,25 mmol) y carbonato potásico (600 mg, 4,33 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 110 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc, la capa orgánica se lavó 4 veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró. La purificación por cromatografía en columna (ISCO 25 g de EtOAc al 0-40 %/hexanos produjo el producto (310 mg, rendimiento del 58 %).

10 Etapa 2: 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (1b)



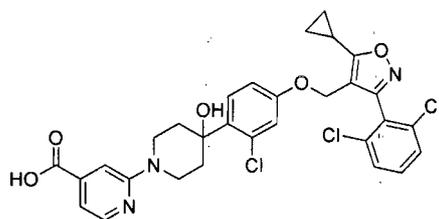
15 Se disolvió 2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)isonicotinonitrilo (310 mg, 1,26 mmol) en THF (4 ml), Se añadió HCl 4 M (4 ml) y la reacción se agitó a temp. ambiente durante una noche. Se añadió agua, después el pH se ajustó a 8 con NaOH 1 N. Se añadió EtOAc, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron (186 mg, rendimiento del 73 %).

20 Etapa 3, Ejemplo 1c: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi) piperidin-1-il)isonicotinonitrilo (1c)



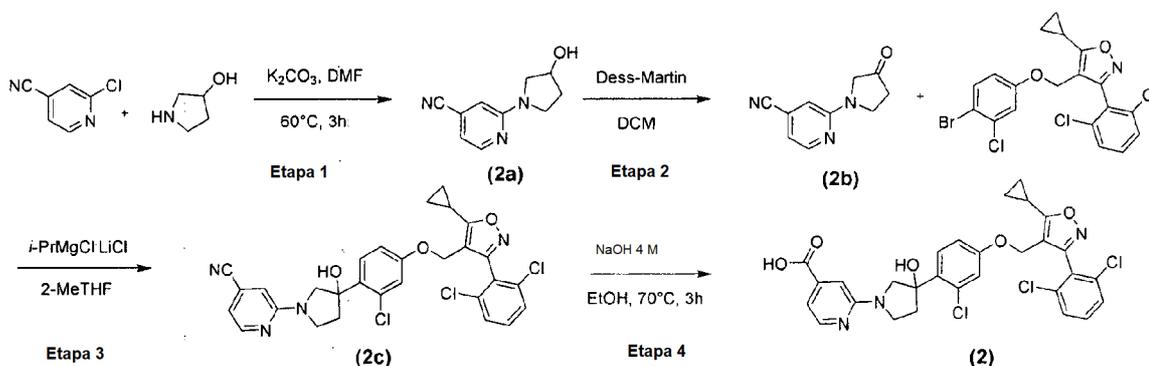
25 Un vial de reacción secado en horno que contenía 4-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (200 mg, 0,42 mmol) se cerró herméticamente, se evacuó y se rellenoó con N₂ tres veces, después se añadió 2-MeTHF (3 ml) mediante una jeringa. Después se añadió gota a gota un complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio 1,3 M en THF (0,39 ml) mediante una jeringa a temp. ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió un adicional de i-PrMgCl 1,2 equiv. y se continuó calentando a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió lentamente mediante una jeringa a una solución de 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (85 mg, 0,42 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H₂O y EtOAc, después se acidificó con HCl 1 N. Las fases se separaron, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO 25 g GOLD sílice EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio el producto. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,24 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 1,50 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,26 - 1,03 (m, 5H).). EM (M+H): 595,05.

40 Ejemplo 1: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi) piperidin-1-il)isonicotínico (1)



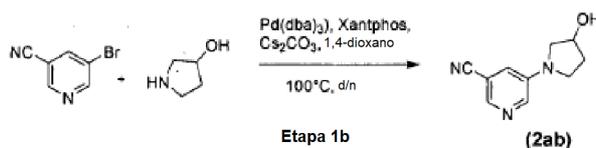
5 En un matraz se disolvió 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (40 mg, 0,07 mmol) en etanol (1,5 ml), se trató con hidróxido sódico 4 M en agua (0,67 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y el EtOH se retiró al vacío. La solución restante se enfrió en un baño de hielo, se trató con agua ~2 ml, y el pH se ajustó ~4 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto (29 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,39 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,20 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 1,51 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,28-1,01 (m, 5H). EM (M+H): 614,05.

Síntesis general 2



15

Etapa alternativa 1

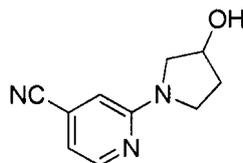


20

Ejemplo 2: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotínico (2)

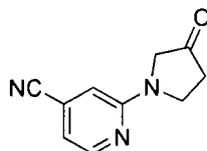
Etapa 1: 2-(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (2a)

25



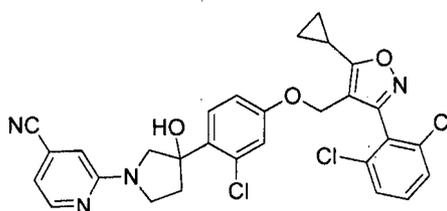
30 En un matraz de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética y un condensador se puso 2-cloro-isonicotinonitrilo (1500 mg, 10,8 mmol), DMF (15 ml), 3-pirrolidinol (1,3 ml, 16,2 mmol) y carbonato potásico (2300 mg, 21,7 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, después se concentró parcialmente para retirar DMF, se diluyó con EtOAc y agua, se separó, se extrajo 1X con EtOAc, se lavó cuatro veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, después se concentró a presión reducida (1770 mg, rendimiento del 86 %).

Etapa 2: 2-(3-oxopirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (2b)



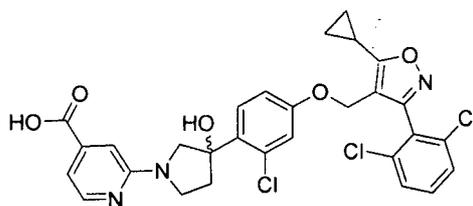
5 En un matraz equipado con una barra agitadora magnética, se trató una solución de 2-(3-hidroxi-
 10 pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (1770 mg, 9,35 mmol) en diclorometano (90 ml) con peryodiano de Dess-martin (4760 mg,
 11,23 mmol) en 4 porciones y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se
 interrumpió con una solución de tiosulfato sódico, se diluyó con EtOAc y se agitó durante ~15 min, después se trató
 con agua para dar una solución transparente. Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con una solución
 acuosa al 50 % de bicarbonato sódico, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La
 purificación por cromatografía en columna (ISCO 40 g de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio el producto.

Etapa 3: 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-
 10 il)isonicotinonitrilo (2c)



15 En un vial de reacción seco equipado con una barra agitadora magnética en una atmósfera de nitrógeno, se disolvió
 4-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (430 mg, 0,74 mmol) en 2-MeTHF (1,4 ml).
 A esto se le añadió gota a gota un complejo i-PrMgCl 1,3 M-LiCl en THF (1,5 ml, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó
 20 durante 2,5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se le añadió 2-(3-oxopirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo
 como una suspensión en 2-MeTHF (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, después se inactivó con agua, se diluyó
 con EtOAc, se acidificó con HCl 1 N, después se agitó durante 15 min. Las capas se separaron, los orgánicos se
 lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación
 usando ISCO 40 g GOLD sílice EtOAc al 0-60 %/hexanos dio el producto (490 mg, 60 %).

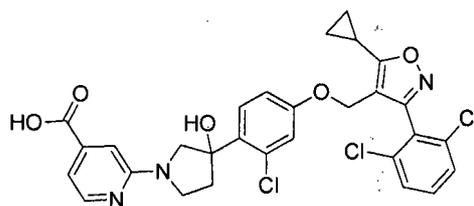
25 Etapa 4, Ejemplo 2: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-
 hidroxipirrolidin-1-il)isonicotínico racémico (2)



30 En un matraz de 100 ml, se trató una solución de 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-
 il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-1-il)isonicotinonitrilo (430 mg, 0,739 mmol) en etanol (14 ml) con hidróxido sódico
 4 M en agua (7,4 ml) y se agitó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el EtOH se
 retiró al vacío. La solución restante se enfrió en un baño de hielo, se trató con agua ~2 ml, y se ajustó el pH a ~4
 35 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para
 dar el producto (421 mg, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,32 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,1,
 0,8 Hz, 1H), 7,66-7,47 (m, 4H), 6,93 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,8,
 2,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 2,61 (t, *J* =
 10,5 Hz, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 4H). EM (M+H): 600,05.

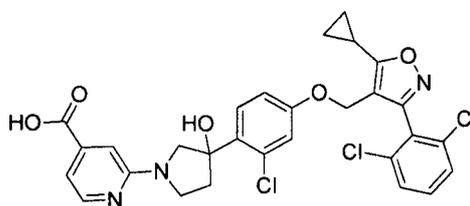
40 Después, este material se sometió a resolución quiral (SFC AD-H, EtOH al 40 %) para dar individuales: Ejemplos 2a
 y 2b.

45 Ejemplo 2a: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-
 hidroxipirrolidin-1-il)isonicotínico, enantiómero 1



5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 5H), 6,95 (dd, *J* = 5,1; 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 2,64 (c, *J* = 10,2, 9,5 Hz, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,24 (dd, *J* = 12,6, 6,0 Hz, 1H), 1,26-1,03 (m, 4H). EM (M+H): 600,12.

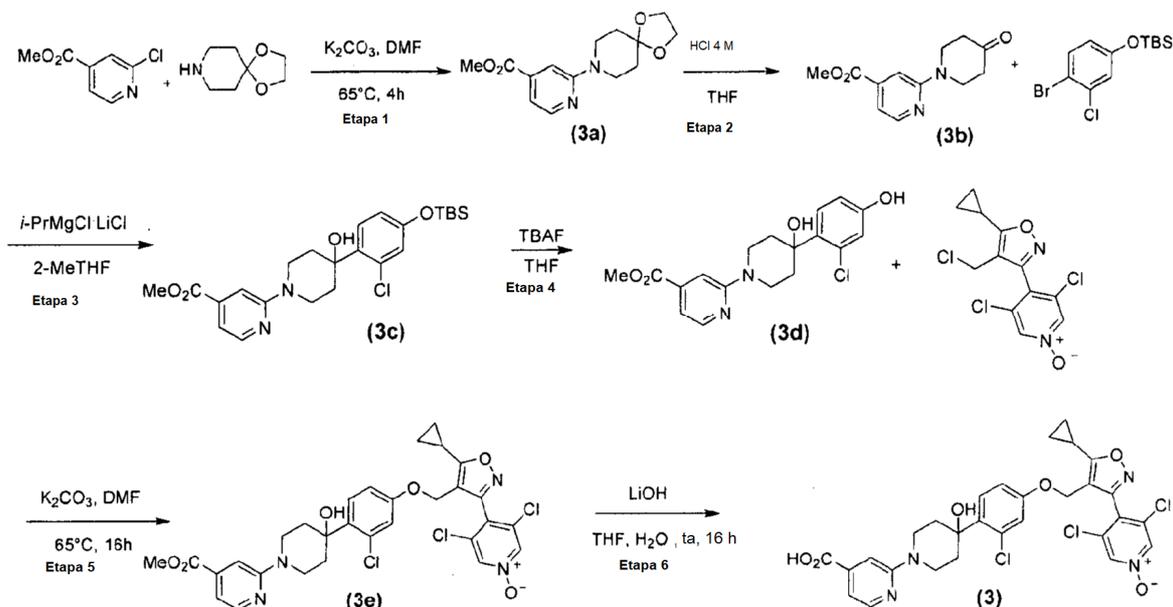
10 **Ejemplo 2b:** ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)isonicotínico, enantiómero 2



15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,46 (m, 4H), 6,94 (dd, *J* = 5,1; 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 1,26 - 1,07 (m, 4H). EM (M+H): 600,07

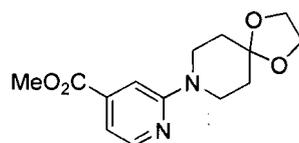
Síntesis general 3

20



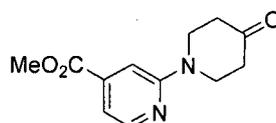
25 **Ejemplo 3:** 1-óxido de 4-(4-((1-(4-carboxipiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)-3-clorofenoxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)-3,5-dicloropiridina (3)

Etapa 1: 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)isonicotinato de metilo (3a)



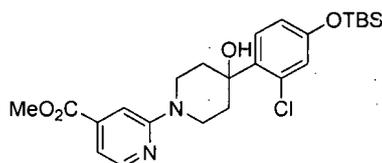
5 A una solución de 2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (2,6 g, 15,2 mmol) en DMF (12,7 ml) se le añadieron 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (2,3 ml, 18,3 mmol), K_2CO_3 (4,2 g, 30,5 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2 . La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H_2O , el acuoso se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO (columna de sílice de 24 g) usando un gradiente de hexanos al 100 % - 1:1 de hexano/EtOAc) dio el compuesto **3a** (220 mg, rendimiento del 5 %).

10 Etapa 2: 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinato de metilo (3b)



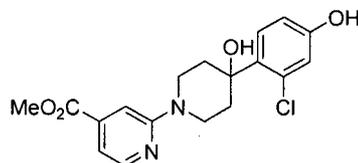
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 2, se obtuvo el compuesto **3b** a partir de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)isonicotinato de metilo (**3a**) en rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: 2-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinato de metilo(3c)



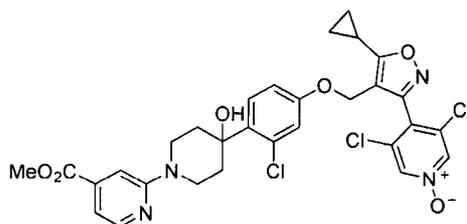
20 En un vial de reacción secado al horno lavado abundantemente con N_2 se puso (4-bromo-3-clorofenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (255 mg, 0,79 mmol) en 2-MeTHF (1 ml). Después se añadió gota a gota un complejo de cloruro de isopropilmagnesio 1,3M cloruro de litio en THF (0,92 ml, 1,2 mmol) mediante una jeringa a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. Una solución de 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinato de metilo (**3b**) en 2-MeTHF (1 ml) se añadió lentamente y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con H_2O , extraída con EtOAc, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO (columna de sílice de 12 g) usando un gradiente de hexanos al 100 % - 7:3 de hexano/EtOAc) dio el compuesto **3c** (124 mg, rendimiento del 30 %).

30 Etapa 4: 2-(4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinato de metilo (3d)



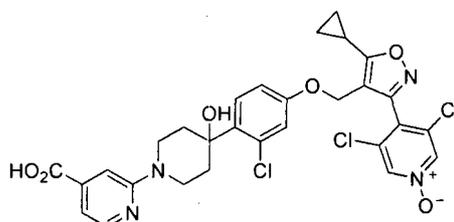
35 A una solución de 2-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinato de metilo (**3c**) (124 mg, 0,26 mmol) en 2-MeTHF (2 ml) se le añadió una solución TBAF 1 M en THF (0,3 ml, 0,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título (94 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa 5: 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-((3-cloro-4-(4-hidroxi-1-(4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)fenoxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)piridina (3e)



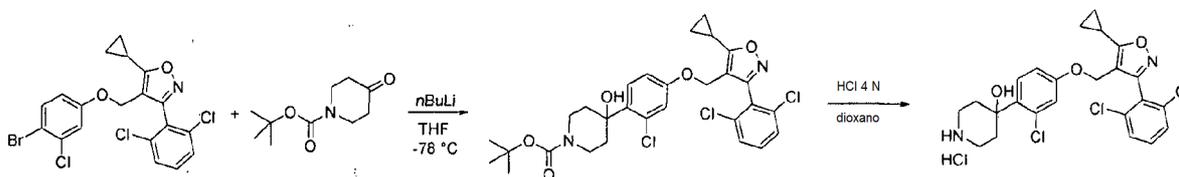
Se combinaron 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-(clorometil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)piridina (100 mg, 0,31 mmol) (preparado como se describe en el documento WO2011/020615), 2-(4-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinato de metilo (**3d**) (125 mg, 0,34 mmol) y K_2CO_3 (87 mg, 0,63 mmol) en DMF anhidra (1,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 65 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO (columna de sílice de 4 g) usando un gradiente de hexanos al 100 % - EtOAc al 100 %) dio el compuesto **3e** (202 mg, rendimiento del 55 %).

Etapa 6, Ejemplo 3: 1-óxido de 4-(4-((1-(4-carboxipiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)-3-clorofenoxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)-3,5-dicloropiridina (3)



A una solución de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-((3-cloro-4-(4-hidroxi-1-(4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)fenoxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)piridina (**3e**) (111 mg, 0,18 mmol) en THF (1,4 ml) y H_2O (0,2 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (15 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, se añadieron H_2O y diclorometano. Se añadió una solución 1 N ac. de HCl para acidificar la mezcla a pH = 3~4, que después, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró con diclorometano y se secó para dar el compuesto **3** (114 mg, rendimiento del 57 %). RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,34 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,22 (d a, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,45-3,26 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 1,55 (d a, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,26 - 1,03 (m, 4H). EM (IEN+) m/z 633,0 (M + H).

Síntesis general 4



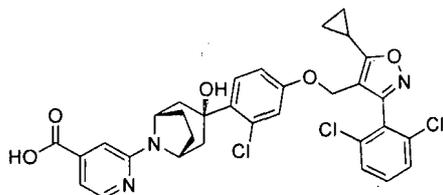
Etapa 1: 4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y una pieza en te para nitrógeno, se añadieron 4-(4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0,5 g, 1,06 mmol) y THF (19 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de acetona / N_2 líquido. Se añadió gota a gota $n-BuLi$ (1,6 M en hexanos, 0,86 ml, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 1,06 mmol) en THF (5,3 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se calentó a TA. Se añadió más acetato de etilo (170 ml) y la mezcla se lavó con agua (20 ml X 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (478 mg).

Etapa 2: clorhidrato de 4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-4-ol

5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (558 mg, 0,94 mmol) y diclorometano (56 ml). Seguido a la adición de HCl en dioxano (4 N, 9,4 ml, 38 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron *al vacío* para producir el producto (406 mg).

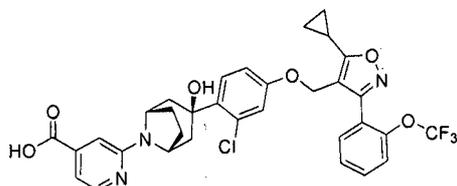
10 **Ejemplo 4: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotínico racémico**



15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 2**, sustituyendo nortropina (2000 mg, 15,7 mmol) como material de partida.

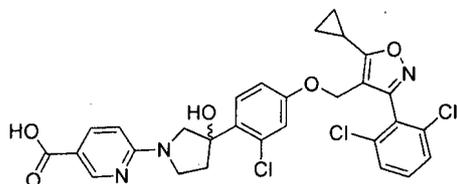
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,44 (m, 5H), 7,10 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,66 (dd, *J* = 14,2, 4,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,45 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,20 - 0,98 (m, 4H). EM (M+H): 640,00.

25 **Ejemplo 5: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotínico racémico**



30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,41 (m, 5H), 7,10 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,67 (dd, *J* = 14,1; 4,0 Hz, 2H), 2,47-2,23 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,18-0,99 (m, 4H). (M+H): 656,10.

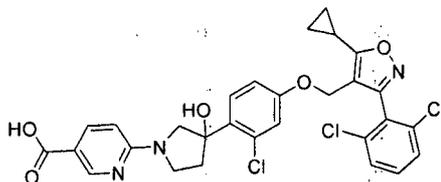
35 **Ejemplo 6: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico**



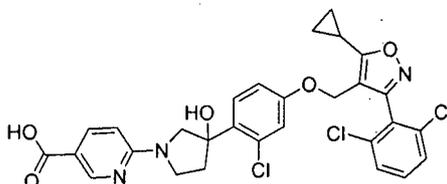
40 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-5-cianopiridina (1000 mg, 5,46 mmol) como material de partida.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,65 - 8,58 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 2,64 (c, *J* = 10,7, 9,9 Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,27 - 1,06 (m, 4H).

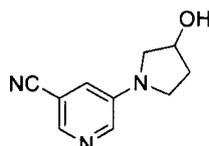
(M+H): 600,20. Después, este material se sometió a resolución quiral (Chiralpak AD-H; Heptano:IPA) para dar isómeros individuales: **Ejemplo 6a** y **Ejemplo 6b**.

Ejemplo 6a: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 1

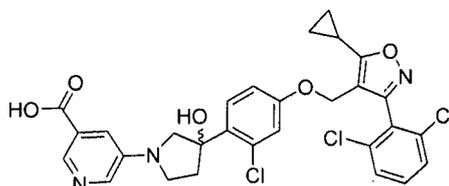
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,9; 2,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,42 (m, 4H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,31 -2,18 (m, 1H), 1,25-1,06 (m, 4H). (M+H): 600,17

Ejemplo 6b: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 2

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,48 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,88 - 3,69 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,64 (c, *J* = 10,3, 9,8 Hz, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,25-1,08 (m, 4H). (M+H): 600,18.

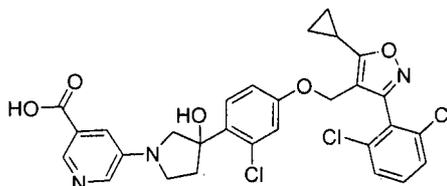
Ejemplo 7; ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico racémico**Etapa 1b: 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (2ab)**

25 En un matraz de 3 bocas seco con un condensador, se puso 5-bromo-3-cianopiridina (560 mg, 3,06 mmol), carbonato de cesio (1994,03 mg, 6,12 mmol), Pd(dba)₃ (123,82 mg, 0,15 mmol), y Xantphos (141,65 mg, 0,24 mmol), después el matraz se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces. Una solución de 3-pirrolidinol (0,32 ml, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió mediante una jeringa y la mezcla se calentó a 100 °C (baño de aceite) durante una noche. La mezcla se enfrió, se trató con agua y EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y se separó. La capa acuosa se lavó con salmuera, los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO 40 g sílice EtOAc al 0-100%/hexanos) dio el producto (310 mg, 54 %).

Etapa 2: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico (7)

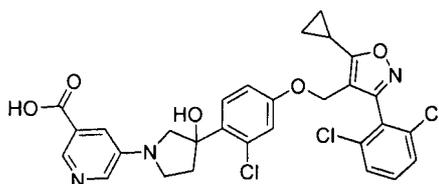
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, usando la Etapa alternativa 1b para dar el material **2ab**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,67-7,46 (m, 4H), 7,27 (dd, *J* = 2,9, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,84 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,41 (m, 3H), 2,71 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 1,26 - 1,06 (m, 4H). (M+H): 600,21. Después, este material se sometió a resolución quiral (Chiralpak AD-H; Heptano:IPA) para dar isómeros individuales: **Ejemplo 7a** y **Ejemplo 7b**.

Ejemplo 7a: ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 1



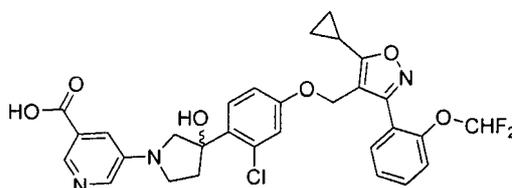
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,45 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,38 (m, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,43-0,96 (m, 4H). (M+H): 600,22.

Ejemplo 7b: ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 2

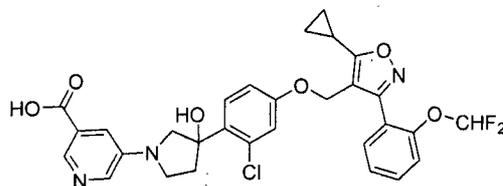


RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,38 (m, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,23-0,96 (m, 4H). (M+H): 600,22.

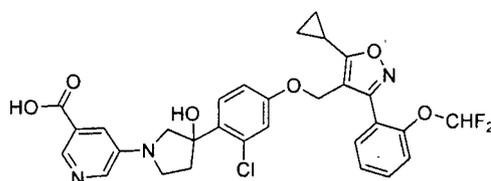
Ejemplo 8: ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico racémico



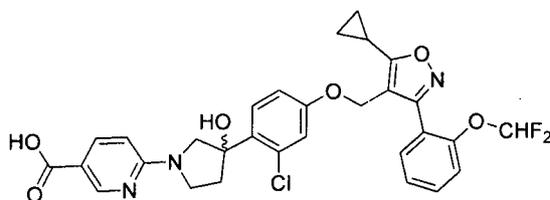
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,64-7,22 (m, 6H), 7,20 (t, *J* = 76,5, 73,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,69-3,40 (m, 3H), 2,78-2,53 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 1,26-0,95 (m, 4H). (M+H): 598,31. Después, este material se sometió a resolución quiral (SFC AD-H, MeOH al 30 %/Amoniaco) para dar isómeros individuales: **Ejemplo 8a** y **Ejemplo 8b**.

Ejemplo 8a: ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 1

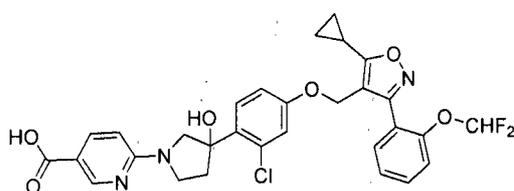
5
 10
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 - 7,51 (m, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 73,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,41-0,93 (m, 4H). (M+H): 598,33.

Ejemplo 8b: ácido 5-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 2

15
 20
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,07 (m, 1H), 1,24 - 1,00 (m, 4H). (M+H): 598,33.

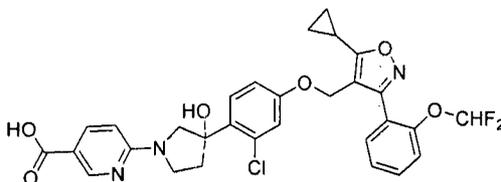
Ejemplo 9: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico

25
 30
 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 2,4; 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 73,2 Hz, OH), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,79- 3,36 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,24 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 1,24 - 0,97 (m, 4H). (M+H): 598,33. Después, este material se sometió a resolución quiral (Chiralpak AD-H; Heptano:IPA) para dar isómeros individuales: Ejemplo 9a y Ejemplo 9b.

Ejemplo 9a: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 1

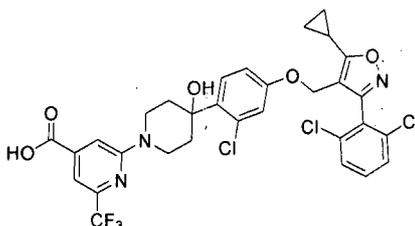
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,32 (s, 1H, w), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 73,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,30 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,24-1,00 (m, 4H). (M+H): 598,37.

5 **Ejemplo 9b: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotínico, enantiómero 2**



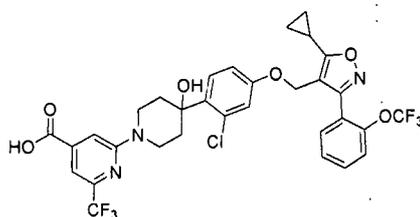
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,33 (s, 1H, w), 8,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 73,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 1H), 1,24 - 1,00 (m, 4H). (M+H): 597,96

15 **Ejemplo 10: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)isonicotínico**



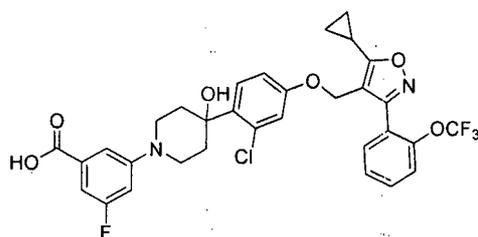
20 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (120 mg, 0,58 mmol) como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,81 (s, 1H, w), 7,67-7,45 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 6,81 -6,72 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 2,54 - 2,34 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,25 - 1,03 (m, 5H). EM (M+H): 682,03.

25 **Ejemplo 11: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)isonicotínico**

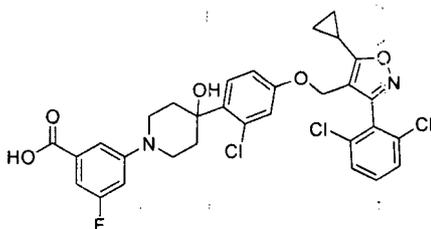


30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 - 7,43 (m, 6H), 7,26 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,30 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,25 - 1,01 (m, 5H). EM (M+H): 698,09.

35

Ejemplo 12: ácido 3-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

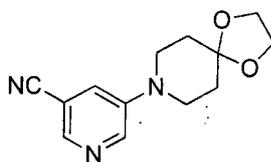
5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 3,5-difluorobenzonitrilo como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 7,70-7,44 (m, 5H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (dt, *J* = 12,7, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 8,8, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,68 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,38 (tt, *J* = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,20 - 1,01 (m, 4H). EM (M+H): 647,16.

Ejemplo 13: ácidos 3-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

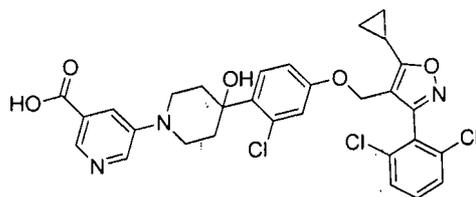
15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 3,5-difluorobenzonitrilo como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 7,66 - 7,44 (m, 5H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 12,6, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 8,9, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,67 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,50 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 1,55 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,27 - 1,03 (m, 5H). EM (M+H): 631,06.

Ejemplo 14: ácido 5-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)nicotínico

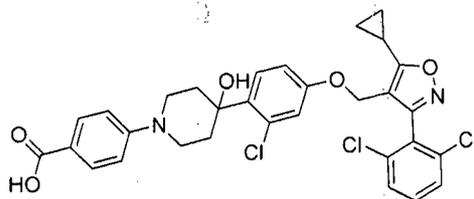
25 Etapa 1ab: 5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)nicotinonitrilo (1ab)



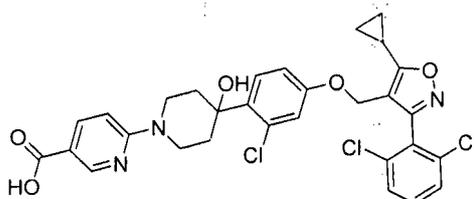
30 En un vial seco con una barra agitadora magnética y tapón de septo se puso 5-bromo-3-cianopiridina (500 mg, 2,73 mmol), carbonato de cesio (1780,38 mg, 5,46 mmol), Pd(dba)₃ (110,56 mg, 0,14 mmol), y Xantphos (126,47 mg, 0,22 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces. Una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,46 ml, 3,55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió mediante una jeringa y la mezcla se calentó a 110 °C (baño de aceite) durante una noche. La mezcla se enfrió, después se trató con agua y EtOAc, se filtró a través de celite y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (ISCO 40 g de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio el producto (605 mg, 92 %).

Etapa 2: ácido 5-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotínico

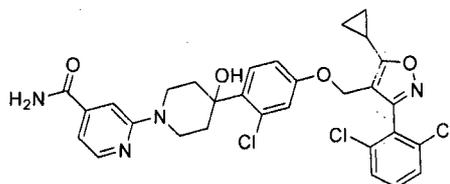
5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, usando la **Etapa alternativa 1ab** para dar el material **1ab**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,46 (m, 4H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,34 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,40 - 3,26 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 3H), 1,54 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,26 - 1,04 (m, 4H). EM (M+H): 614,12.

Ejemplo 15: ácido 4-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico

15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 14 usando 4-yodobenzonitrilo (100 mg, 0,44 mmol) como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,79 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 3H), 2,55 (s, OH), 2,49 - 2,35 (m, 1H); 1,54 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,26-1,04 (m, 4H). EM (M+H): 613,32.

Ejemplo 16: ácido 6-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotínico

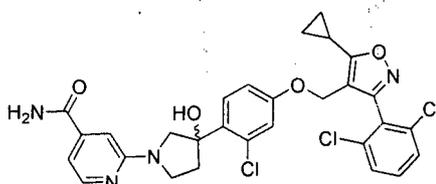
25 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 usando 6-bromonicotinonitrilo (600 mg, 3,28 mmol) como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 6H), 6,82 - 6,71 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 1,57 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,27 - 1,04 (m, 4H). EM (M+H): 614,15.

Ejemplo 17: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinamida

35 A una solución del Ejemplo 1 (12 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió amoníaco 0,5 M en dioxano (0,2 ml, 0,098 mmol) seguido de BOP (17 mg, 0,39 mmol) y DIEA (0,01 ml, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se trató con EtOAc y agua, se separó y se extrajo 1X con EtOAc. Las fases

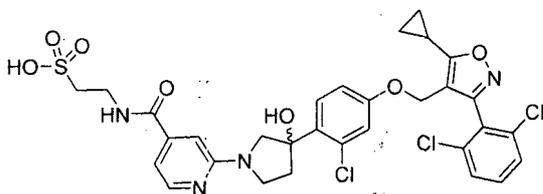
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO C18 fase inversa, agua al 0-70 %/acetonitrilo/TFA al 0,1 %) dio el producto deseado (5,5 mg, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,53-3,36 (m, 3H), 2,65-2,45 (m, 2H), 1,69 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 4H). EM (M+H): 613,56.

Ejemplo 18: 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotinamida racémica



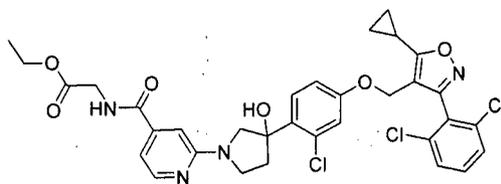
A una solución del Ejemplo 2 (40 mg, 0,067 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió amoníaco 0,5 M en dioxano (0,666 ml, 0,333 mmol) seguido de BOP (59 mg, 0,133 mmol) y DIEA (0,012 ml, 0,067 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se trató con EtOAc y agua, se separó y se extrajo 1X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO C18 fase inversa, agua al 0-70 %/acetonitrilo/TFA al 0,1 %) dio el producto (25 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84-7,65 (m, 5H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,81 (c, J = 10,7, 9,5 Hz, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,39 (dd, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,44-1,23 (m, 4H). EM (M+H): 599,19.

Ejemplo 19: ácido 2-(2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotinamido)etano-1-sulfónico racémico

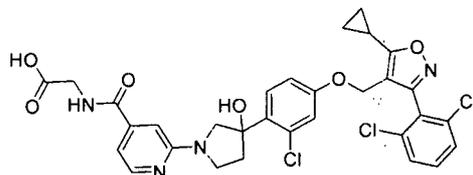


Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 18 usando taurina (12,5 mg, 0,1 mmol) como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,84-7,65 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 1H), 3,96 - 3,74 (m, 2H), 3,66 - 3,36 (m, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 3H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 1,55 - 1,08 (m, 5H). EM (M+H): 707,20.

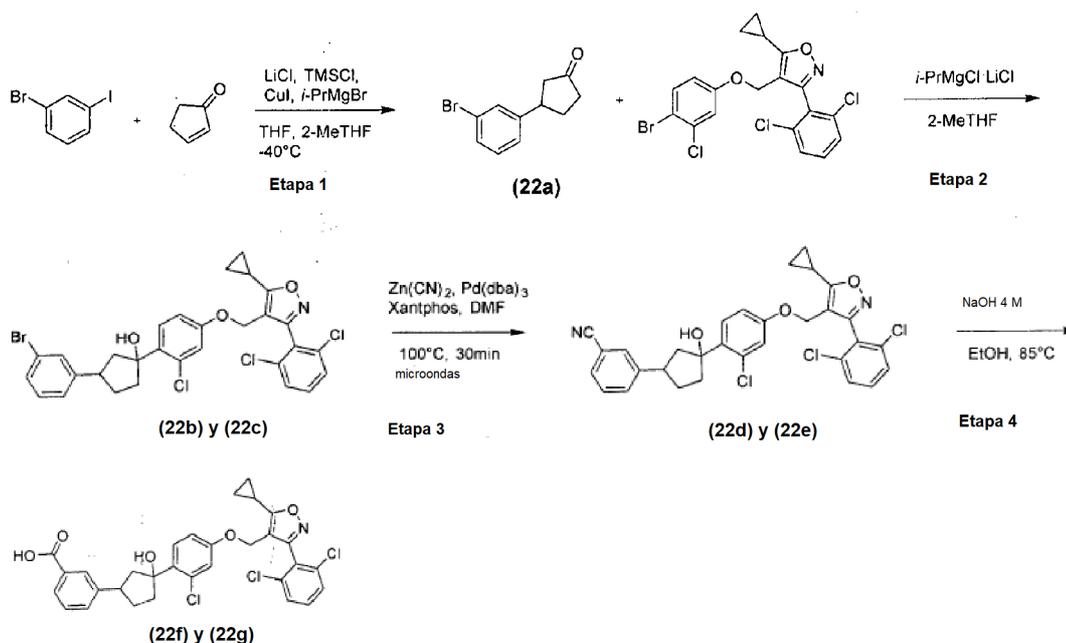
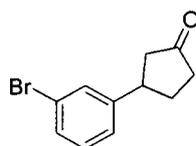
Ejemplo 20: (2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotiniloil)glicinato de etilo racémico



A una solución del Ejemplo 2 (40 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió glicina etilester HCl (10,22 mg, 0,07 mmol), EDCI (11,37 mg, 0,07 mmol), HOBT (9,89 mg, 0,07 mmol) y DIEA (0,02 ml, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se trató con EtOAc y agua, se separó y se extrajo una vez con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (ISCO 12 g GOLD sílice, EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio el producto (46 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,66 (m, 4H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,04-6,92 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 2,82 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 8,0, 5,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,51 - 1,23 (m, 7H). EM (M+H): 685,33.

Ejemplo 21: (2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)isonicotinilo)glicina racémica

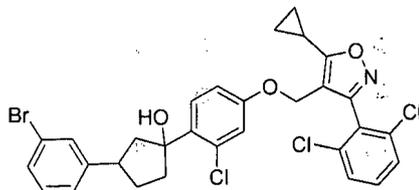
5 A un vial que contenía el Ejemplo 20 (37 mg, 0,05 mmol) y THF (0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio 1 M (0,16 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y agua y el pH se ajustó a ~6 con HCl 1 M. Las fases se separaron, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron y se secaron al vacío (29 mg, 82 %). RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 1H, w), 8,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,47 (m, 5H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,89 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 4H). EM (M+H): 657,25.

Ejemplos 22f y 22 g: ácido 3-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclopentil)benzoico**Etapa 1: 3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona (22a)**

25 A un matraz de 3 bocas, seco en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de 1-bromo-3-yodobenceno (0,44 ml, 2,56 mmol) en THF (4 ml), después la mezcla se enfrió a -40 °C en un baño de hielo seco/acetonitrilo. Después, se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio 2,9 M en 2-MeTHF (1,01 ml) y la mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 1 h. Un matraz separado se cargó con cloruro de litio (21 mg, 0,49 mmol) y se colocó al vacío, después se flameó con un soplete. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió yoduro de cobre (I) (46 mg, 0,24 mmol) y el matraz se evacuó y se relleno con N₂ tres veces. Después, se añadieron THF (6 ml), clorotrimetilsilano (0,31 ml, 2,44 mmol) y ciclopent-2-enona (0,2 ml, 2,44 mmol) en orden mediante una jeringa, después de lo cual se formó una solución de color amarillo transparente. Después, la solución resultante se añadió al primer matraz gota a gota con una jeringa y la reacción se agitó durante una hora adicional a -40 °C y después se

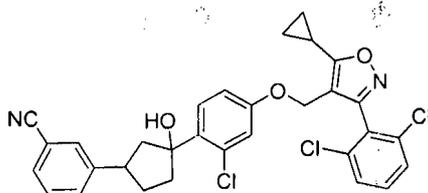
inactivó con NH_4Cl ac., se diluyó con éter, después se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se agitó durante 0,5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, 40 g GOLD, EtOAc/hexanos) para dar el producto.

5 Etapa 2: 3-(3-bromofenil)-1-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopentan-1-ol (22b), (22c)



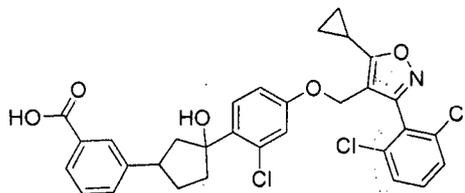
10 Este material se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la Síntesis general 2 Etapa 3. La purificación por cromatografía en columna (ISCO 24 g GOLD sílice EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio dos isómeros: (22b) y (22c).

15 Etapa 3: 3-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclopentil)benzonitrilo (22d)



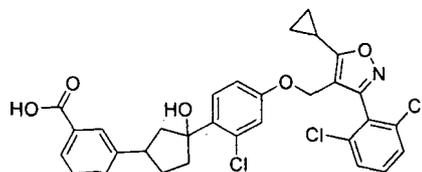
20 En un vial de microondas se pusieron (22b) (160 mg, 0,25 mmol), cianuro de zinc (36 mg, 0,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (23 mg, 0,03 mmol), y Xantphos (15 mg, 0,03 mmol). El vial se cerró herméticamente, después se evacuó y se rellenoó con N_2 tres veces, después se añadió DMF (10 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar la mayoría de la DMF, después se diluyó con EtOAc y agua, y se filtró a través de celite. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (ISCO, 12 g GOLD sílice, EtOAc al 0-70 %/hexanos) dio el producto (22d) (66 mg, rendimiento del 45 %).

30 Etapa 4, Ejemplo 22f: ácido 3-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclopentil)benzoico (22f)

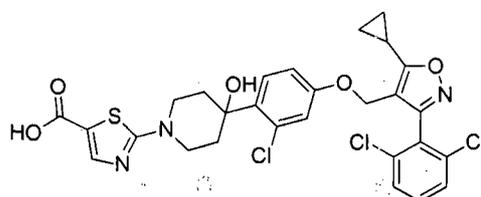


35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe en la Síntesis general 2 Etapa 4 usando (22d) (55 mg, 0,095 mmol) como material de partida. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 7,92 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,49-2,30 (m, 1H), 2,14-1,75 (m, 3H), 1,36- 1,04 (m, 4H), 0,89-0,75 (m, 2H). EM (M+H): 580,14.

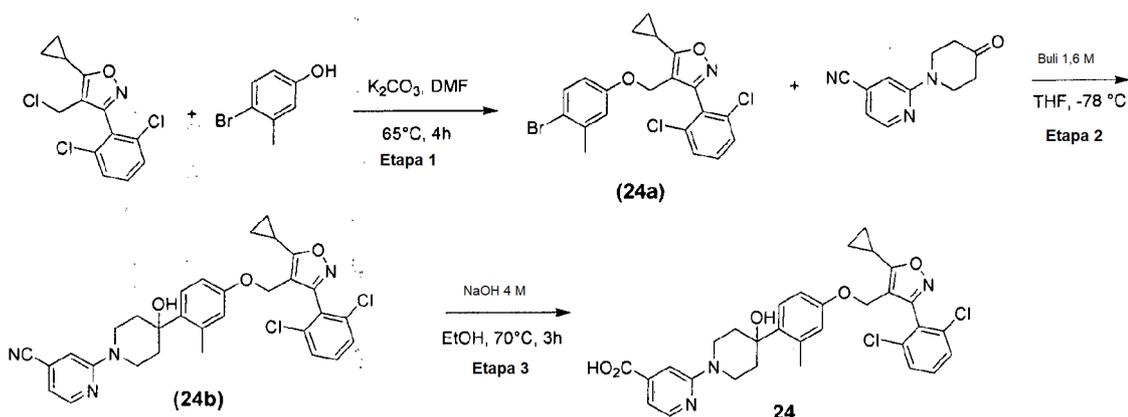
40

Ejemplo 22 g, ácido 3-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclopropil)benzoico (22 g)

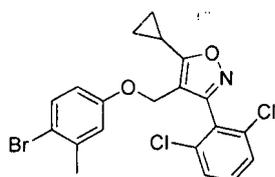
5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento mostrado para el Ejemplo 22f usando (22c) como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,76 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,48 (m, 5H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,29 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,27 - 1,02 (m, 5H). EM (M+H): 580,21.

Ejemplo 23: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol-5-carboxílico

15 El Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el procedimiento general 2 para proporcionar el compuesto del título (105 mg, rendimiento del 86 %) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,32 - 7,65 (m, 5H), 7,10 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5, 1,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,66 (dd, *J* = 14,2, 4,0 Hz, 2H), 2,46-2,32 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,45 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,20 - 0,98 (m, 4H); (M+H): 620,2.

Ejemplo 24: ácido 2-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico

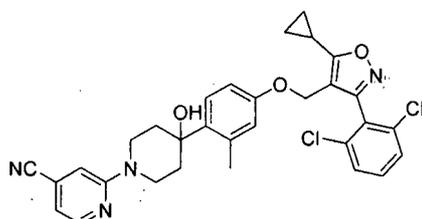
Etapa 1: 4-((4-bromo-3-metilfenoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (24a)



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3/Etapa 5, se obtuvo el compuesto 24a combinando 4-(clorometil)-

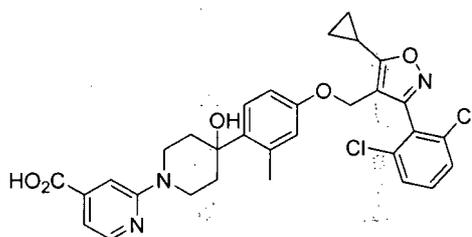
5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (preparado como se describe en el documento WO2013/007387) y 4-bromo-3-metilfenol con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: 2-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (**24b**)



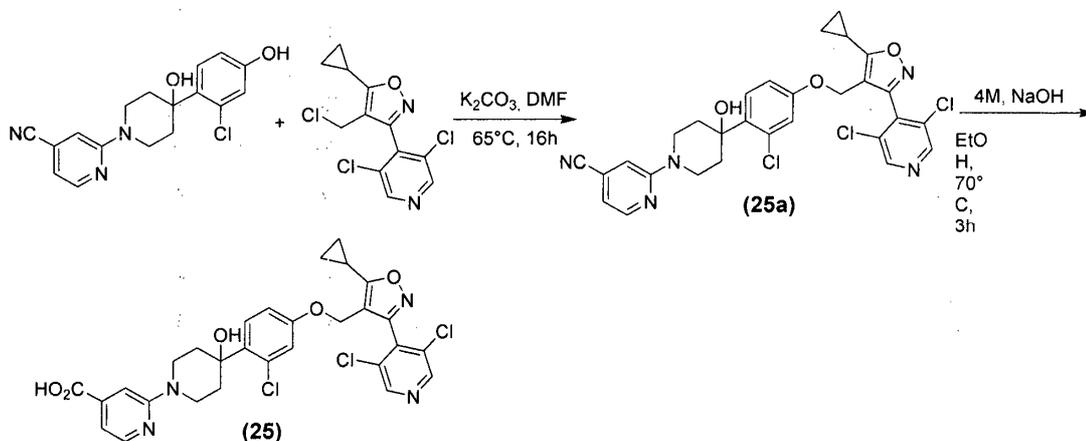
Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 0,18 ml, 0,29 mmol) se a una solución enfriada (-78 °C) de 4-((4-bromo-3-metilfenoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**24a**) (100 mg, 0,22 mmol) en THF (4 ml). Después de 10 min, se añadió una solución de 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (44 mg, 0,22 mmol) en THF (1,1 ml). Después de un adicional de 20 min, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (ISCO (columna de sílice de 4 g) usando un gradiente de hexanos al 100 % - 2:1 de hexano/EtOAc) para dar el compuesto **24b** (130 mg, rendimiento del 43 %).

Etapa 3, Ejemplo 24: ácido 2-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico (**24**)

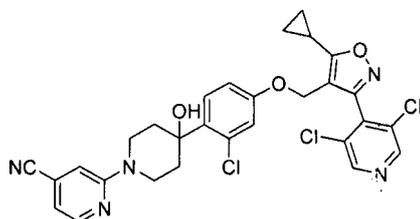


Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 4, se obtuvo el Ejemplo 24 a partir de 2-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (**24b**) con un rendimiento del 81 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,64 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 4,6, 2,1 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,59 - 2,40 (m, 1H), 2,05 (s, 4H), 1,360 1,24 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 596,1 (M + H).

Ejemplo 25: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico (**25**)

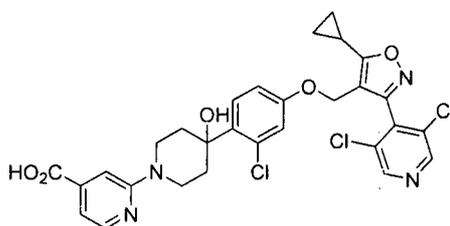


Etapa 1: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (25a)



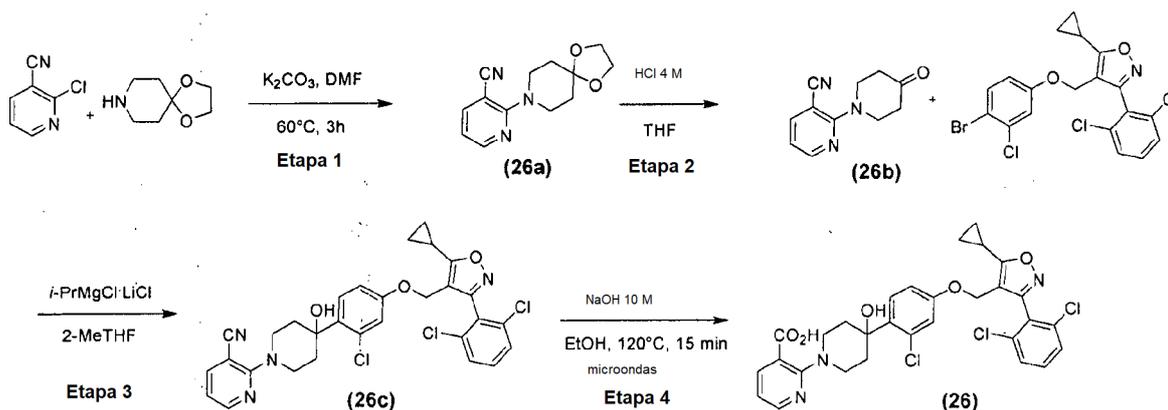
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3/Etapa 5, se obtuvo el compuesto **25a** combinando 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (preparado como se describe en el documento WO2011/020615) y 2-(4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo con un rendimiento del 74 %.

10 **Etapa 2, Ejemplo 25:** ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico (25)

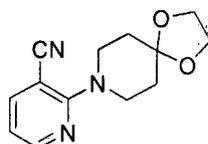


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 4, se obtuvo el Ejemplo 25 a partir de 2-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo con un rendimiento del 81 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,81-6,69 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,52-2,40 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,22-1,09 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 616,9 (M + H).

20 **Ejemplo 26:** ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotínico



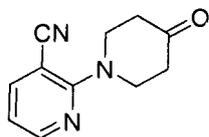
25 **Etapa 1:** 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)nicotinonitrilo (26a)



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 1, se obtuvo el compuesto **26a** combinando 2-

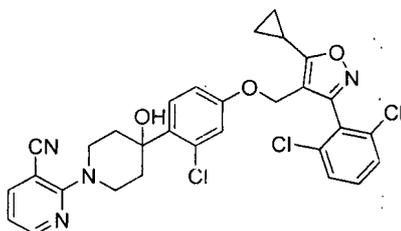
cloronicotinitrilo con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano con un rendimiento del 94 %.

Etapa 2: 2-(4-oxopiperidin-1-il)nicotinonitrilo (26b)



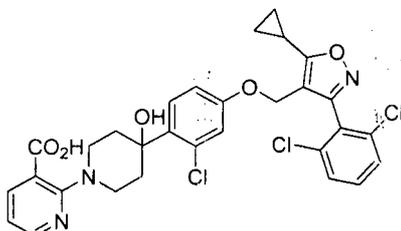
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 2, se obtuvo el compuesto **26b** a partir de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)nicotinonitrilo con un rendimiento del 85 %.

10 Etapa 3: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinonitrilo (26c)



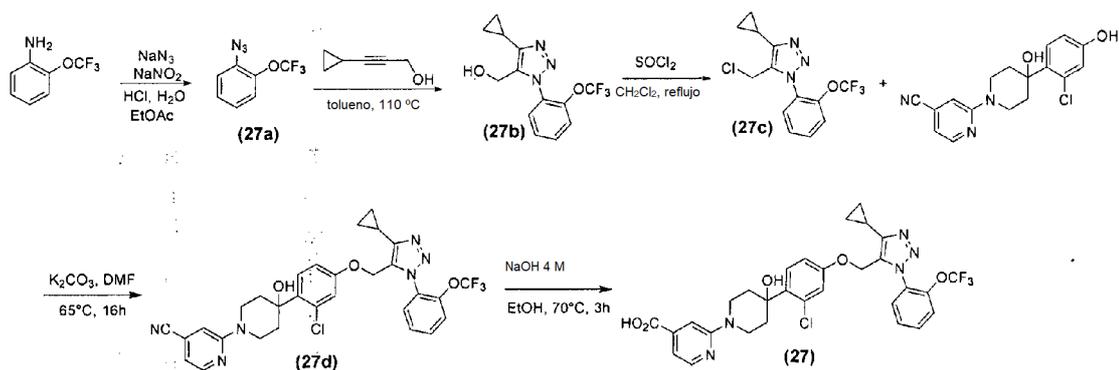
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 3, se obtuvo el compuesto **26c** a partir de 2-(4-oxopiperidin-1-il)nicotinonitrilo (**26b**) con un rendimiento del 61 %.

Etapa 4, Ejemplo 26: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotínico (26)

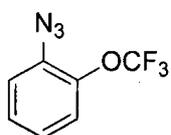


20 Se combinaron 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0,17 mmol), hidróxido sódico 10 M en agua (0,29 ml) y etanol (0,8 ml) en un vial de microondas y se calentó a 120 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió y el pH se ajustó a 5 con una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla resultante se filtró, y el sólido insoluble se aclaró con agua y Et₂O, y se secó *al vacío* para dar el Ejemplo 26 (23 mg, 22 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (dd, *J* = 4:8, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,48 (m, 6H), 6,94 - 6,72 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,27 - 1,00 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 615,2 (M + H).

30 Ejemplo 27: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico



Etapa 1: 1-azido-2-(trifluorometoxi)benceno (27a)



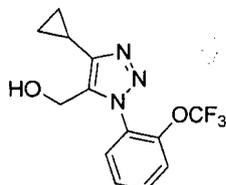
5

Se añadió HCl concentrado (7,9 ml) a una solución de 2-(trifluorometoxi)anilina (1,1 ml, 7,9 mmol) en EtOAc (26 ml) a 0 °C. Después de 10 min, Se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (1,6 g, 23,7 mmol) disuelto en agua (4,6 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min, y después se trató con una solución de azida sódica (1,5 g, 23,7 mmol) en agua (5,3 ml) lentamente durante 5 min. La reacción se agitó durante 1 h, después se trató con un tampón fosfato salino (pH 7,4, 50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto **27a**.

10

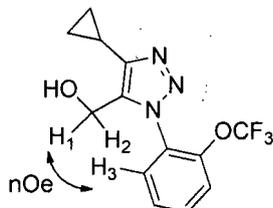
Etapa 2: (4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (27b)

15

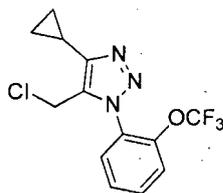


Una solución de 1-azido-2-(trifluorometoxi)benceno (**27a**, 2,0 g, 9,8 mmol) y 3-ciclopropilprop-2-in-1-ol (1,2 ml, 9,8 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se repartió y los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (ISCO, columna de sílice de 24 g, usando un gradiente de hexanos al 100 % - EtOAc al 100 %) para dar el compuesto **27b** (230 mg, rendimiento del 8 %) como el isómero menos polar. Las correlaciones nOe de H1 y H2 a H3 confirmaron la estructura del compuesto **27b**.

20

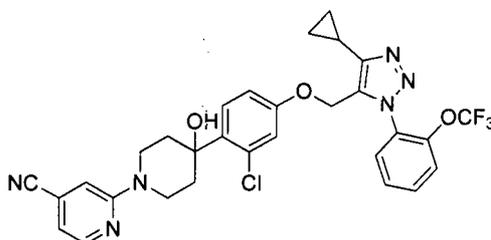


25

Etapa 4: 5-(clorometil)-4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol (27c)

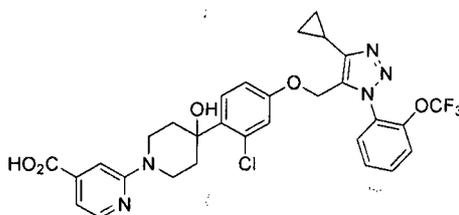
- 5 A una solución de (4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**27b**) (52 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,038 μ l, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 min y se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró *al vacío*. Se añadió diclorometano adicional (5 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. Este proceso se repitió una tercera vez para retirar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 5: 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (27d)



- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3/Etapa 5, se obtuvo el **27d** combinando 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo y 2-(4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo con un rendimiento del 75 %.

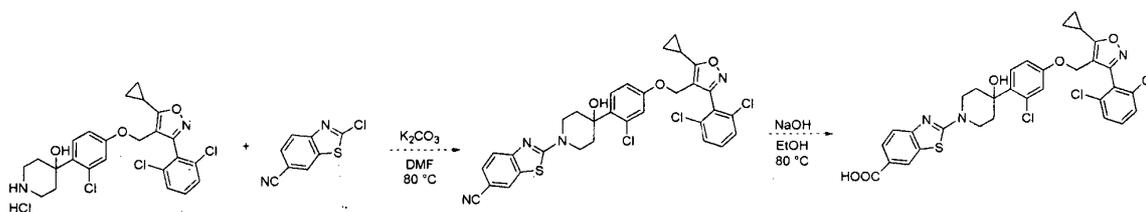
20 Etapa 6, Ejemplo 27: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico (27)



- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/Etapa 4, se obtuvo el Ejemplo 27 a partir de 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (**27d**) con un rendimiento del 62 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,35 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,77-7,51 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 1H), 2,42 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,52 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,05-0,85 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 616,9 (M + H).

30

Ejemplo 28: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



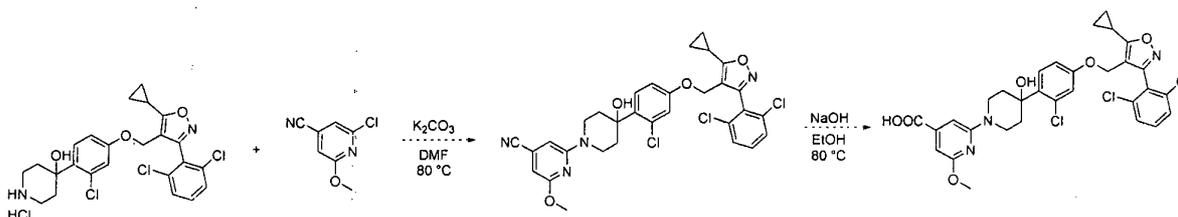
35

Etapa 1: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo

5 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron clorhidrato de 4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-4-ol (Síntesis general 4, etapa 2) (100 mg, 0,19 mmol), 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (54,1 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (234 mg, 3,8 mmol) y DMF (2 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml X 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (37 mg, rendimiento del 30 %).

Ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

15 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (37 mg, 0,06 mmol), EtOH (0,6 ml.) y NaOH al 30 % (0,36 ml, 2,73 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de ajustarse el pH a ~ 4 con HCl 4 N, se añadió acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml X 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (7,1 mg, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 7,85 (dd, *J* = 11,6 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 4,89 (m, 2 H), 4,02 (*dm*, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,09-1,23 (m, 6 H) ppm; EM *m/z* 670,19 [M + H]⁺.

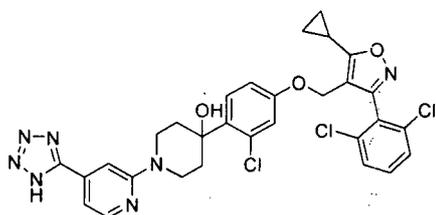
Ejemplo 29: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metoxiisonicotínico**Etapa 1: 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metoxiisonicotinonitrilo**

35 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron clorhidrato de 4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-4-ol (Síntesis general 4 etapa 2) (95 mg, 0,18 mmol), 2-cloro-6-metoxiisonicotinonitrilo (36,2 mg, 0,22 mmol), carbonato potásico (222 mg, 3,6 mmol) y DMF (2 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml X 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (97 mg, rendimiento del 86 %).

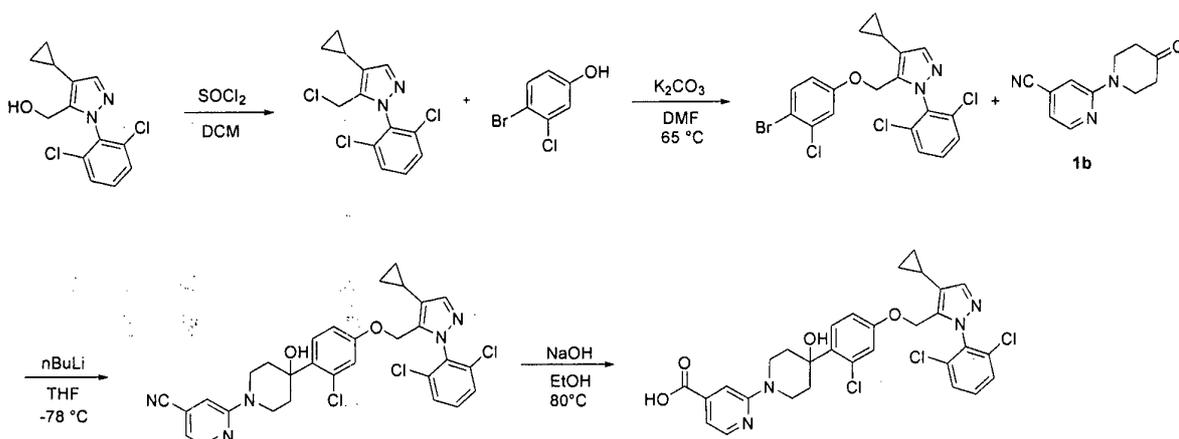
Etapa 2: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metoxiisonicotínico (Ejemplo 29)

45 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metoxiisonicotinonitrilo (90 mg, 0,14 mmol), EtOH (2,0 ml), NaOH al 30 % (0,92 ml, 6,9 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas. Después de ajustarse el pH a ~ 4 con HCl 4 N, se añadió acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml X 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (4,6 mg, rendimiento del 5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (*dm*, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,69-6,84 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,88 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,44 (m, 1 H), 1,56 (m, 2 H), 1,12-1,23 (m, 6 H) ppm; EM *m/z* 644,13 [M + H]⁺.

55

Ejemplo 30: 1-(4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-4-ol

5 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (Ejemplo 1c, 40 mg, 0,07 mmol), azida sódica (56,7 mg, 0,87 mmol), clorhidrato de trietilamina (277 mg, 2,01 mmol) y tolueno (2 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 8 horas. Apareció algún precipitado. El precipitado se
10 filtró y se lavó con acetato de etilo (5 ml X 4) y las fases solubles recogidas se trataron con más acetato de etilo (180 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (3,8 mg, rendimiento del 9%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 6,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 4,79-4,90 (m, 2 H), 4,25 (dm, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,57 (m, 2
15 H), 1,11-1,24 (m, 6 H) ppm; EM *m/z* 637,91 [M + H]⁺.

Ejemplo 31: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico

20 **Etapas:**

Etapas:

25 **Etapas:**

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (200 mg, 0,71 mmol), DCM (3,5 ml). Seguido a la adición de cloruro de tionilo (588 mg, 4,94 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y para dar el producto en bruto (212,9 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapas: 5-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol

30 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 5-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (212,9 mg, 0,71 mmol), 4-bromo-3-clorofenol (189,8 mg, 0,92 mmol), carbonato potásico (617,3 mg, 4,47 mmol), NaI (183,6, 1,23 mmol) y DMF (4,0 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml X 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (388 mg).

Etapas: 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo

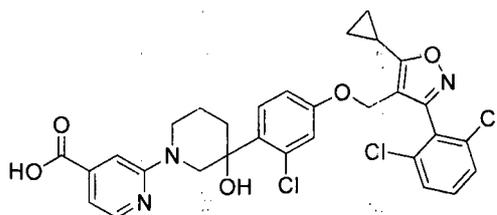
40 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y una pieza en te para nitrógeno, se le añadieron 5-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (100 mg, 0,21 mmol) y THF (3,9 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de acetona/N₂ líquido. Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 0,17

ml, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de 2-(4-oxopiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (**1b**, 42,6 mg, 0,21 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota. 30 minutos después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se calentó a TA. Se añadió más acetato de etilo (170 ml) y la mezcla se lavó con agua (20 ml X 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (14 mg, rendimiento del 11 %).

Etapa 4, Ejemplo 31: ácido 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico

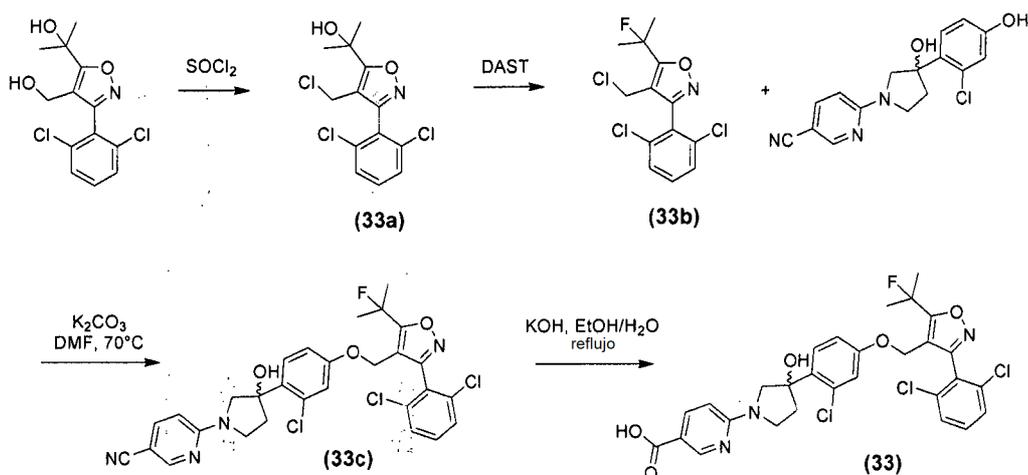
A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora magnética, se le añadieron 2-(4-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)isonicotinonitrilo (14 mg, 0,02 mmol), EtOH (0,6 ml) y NaOH al 30 % (0,15 ml, 1,13 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de ajustar el pH de la mezcla a ~ 4 con HCl 4 N, apareció algún precipitado. La precipitación se filtró y se lavó con agua fría (1 ml X 3) y se secó *al vacío* para proporcionar el producto deseado (2,4 mg, rendimiento del 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,4 (s ancho, 1 H), 8,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,23 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 1,86 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 1,22 (s, 1 H), 0,91 (m, 2 H), 0,63 (m, 2 H) ppm; EM *m/z* 613,3 [M + H]⁺.

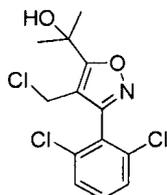
Ejemplo 32: ácido 2-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)isonicotínico racémico



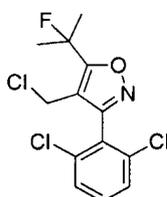
El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el procedimiento general 2 para proporcionar el compuesto del título racémico (18 mg, 35 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,25-8,48 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,44-7,68 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,64 (c, *J* = 10,7, 9,9 Hz, 1H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 1,27-1,06 (m, 4H); (M+H): 614,3.

Ejemplo 33: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico



Etapa 1: 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol (33a)

- 5 A una solución de 2-(3-(2,6-diclorofenil)-4-(hidroximetil)isoxazol-5-il)propan-2-ol (6,8 g, 226 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió SOCl_2 (17,2 ml, 237 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se inactivó con NaCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 30:1) para proporcionar 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **33a**. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,47-7,37 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,75 (s, 6H).
- 10

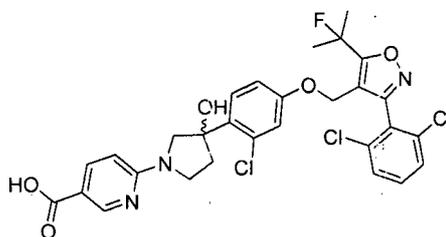
Etapa 2: 4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol (33b)

- 15 A una solución de 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol (**33a**, 2,80 g, 9,1 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió DAST (1,5 ml, 11,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 30:1) para proporcionar 4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol **33b**. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,47-7,37 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 1,87 (d, $J = 22,2$ Hz, 6H). EM (IEN+) m/z 321,9 (M + H).
- 20

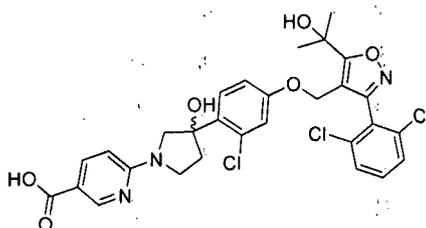
Etapa 3: 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (33c)

- 25
-

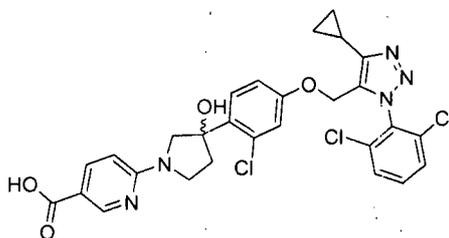
- 30 A una solución de 6-(3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0,32 mmol) y 4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol (**33b**, 112 mg, 0,35 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (48 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinonitrilo **33c** en bruto (191 mg) EM (IEN+) m/z 600,9 (M + H).
- 35

Etapa 4, Ejemplo 33: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico racémico (33)

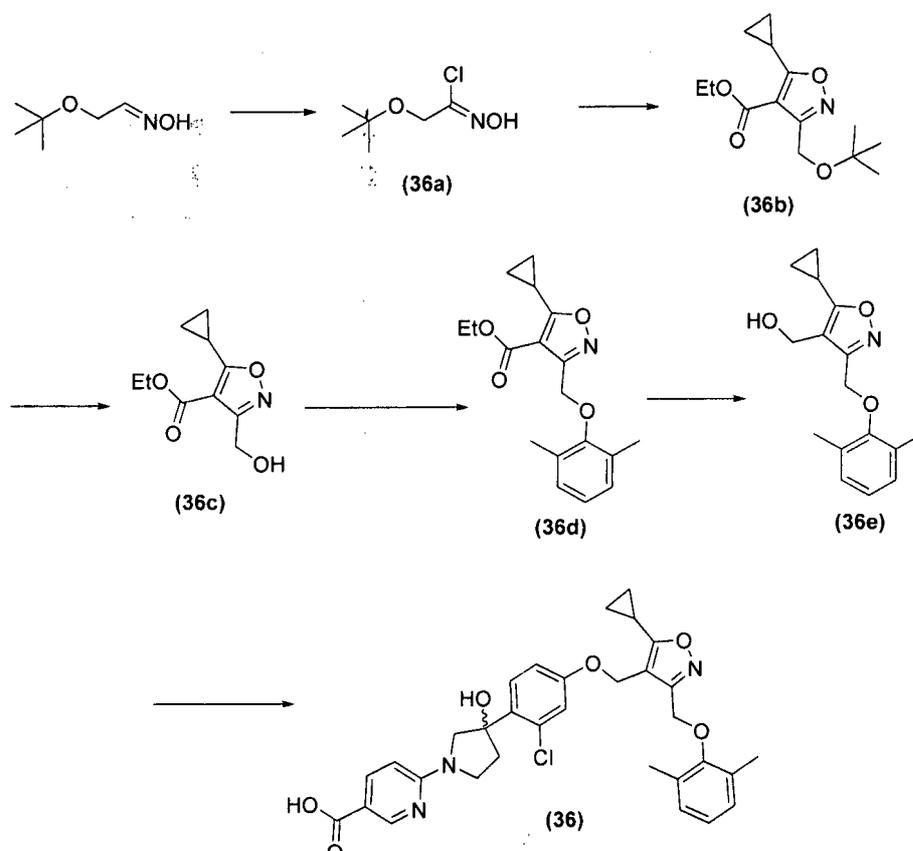
5 A una solución de 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (**33c**, 191 mg, 0,32 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió KOH (179 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se concentró al vacío y se acidificó a pH = 6 con HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico racémico **33** (34 mg, 17 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,88 (d, *J* = 22,2 Hz, 6H). EM (IEN+) *m/z* 620,1 (M + H).

Ejemplo 34: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico racémico

20 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33, usando 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **33a** como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 6,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,69 (s, 6H). EM (IEN+) *m/z* 618,0 (M + H).

Ejemplo 35: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)nicotínico racémico

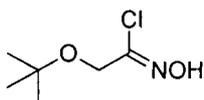
30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33, usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 4H): EM (IEN+) *m/z* 600,0 (M + H).

Ejemplo 36: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico

5

Etapa 1: cloruro de 2-(*tert*-butoxi)-N-hidroxiacetimidoilo (36a)

10

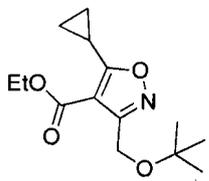


A una solución de oxima 2-(*tert*-butoxi)acetaldehído (24,1 g, 184 mmol; preparado como se describe en el documento WO2009/005998) en DMF (600 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (23,7 g, 184 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se vertió en Et₂O (800 ml) y se lavó con salmuera (450 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró el cloruro de 2-(*tert*-butoxi)-N-hidroxiacetimidoilo **36a** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 2: 3-(*tert*-butoximetil)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo (36b)

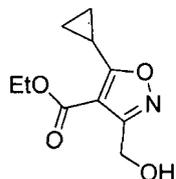
20



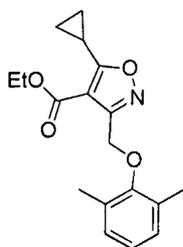
A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (31,6 g, 203 mmol) en THF (600 ml) se le añadió una solución de NaOCH₃ (0,5 M, 10,9 g, 203 mmol) en MeOH a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(*tert*-butoxi)-N-hidroxiacetimidoilo (**36a**, 27,9 g, 169 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, se vertió en Et₂O (800 ml), se lavó con salmuera (450 ml) y se concentró para dar el 3-(*tert*-butoximetil)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo **36b** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

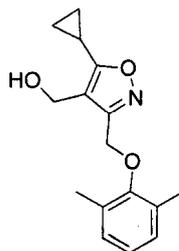
30

Etapa 3: 5-ciclopropil-3-(hidroximetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (36c)

5 A una solución de 3-(*tert*-butoximetil)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo (**36b**, 38,4 g, 144 mmol) en diclorometano (600 ml) se le añadió TFA (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se ajustó a pH básico con NaHCO₃ ac. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 10:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(hidroximetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo **36c**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,64 (s, 2H), 4,26 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1:29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,13 (m, 4H).

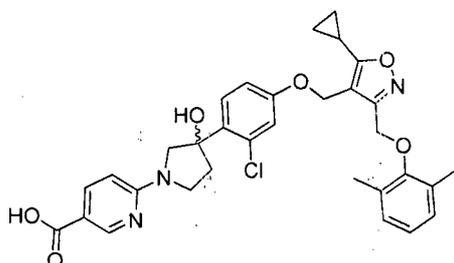
Etapa 4: 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (36d)

15 A una solución de 5-ciclopropil-3-(hidroximetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (**36c**, 16,1 g, 76,3 mmol), 2,6-dimetilfenol (9,3 g, 76,3 mmol) y PPh₃ (20 g, 76,3 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió DIAD (15,4 g, 76,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h, se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 15:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-carboxilato de etilo **36d**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,28-1,17 (m, 4H).

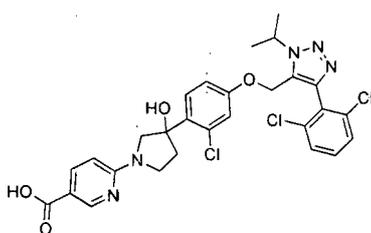
Etapa 5: (5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metanol (36e)

25 A una solución de LiAlH₄ (2,9 g, 77,6 mmol) en THF (250 ml) se le añadió 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (**36d**, 16,3 g, 51,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 8:1) para proporcionar (5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metanol **36e**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,10-0,96 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 256,1 (M -H₂O + H).

35

Etapla 6, Ejemplo 36: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico (36)

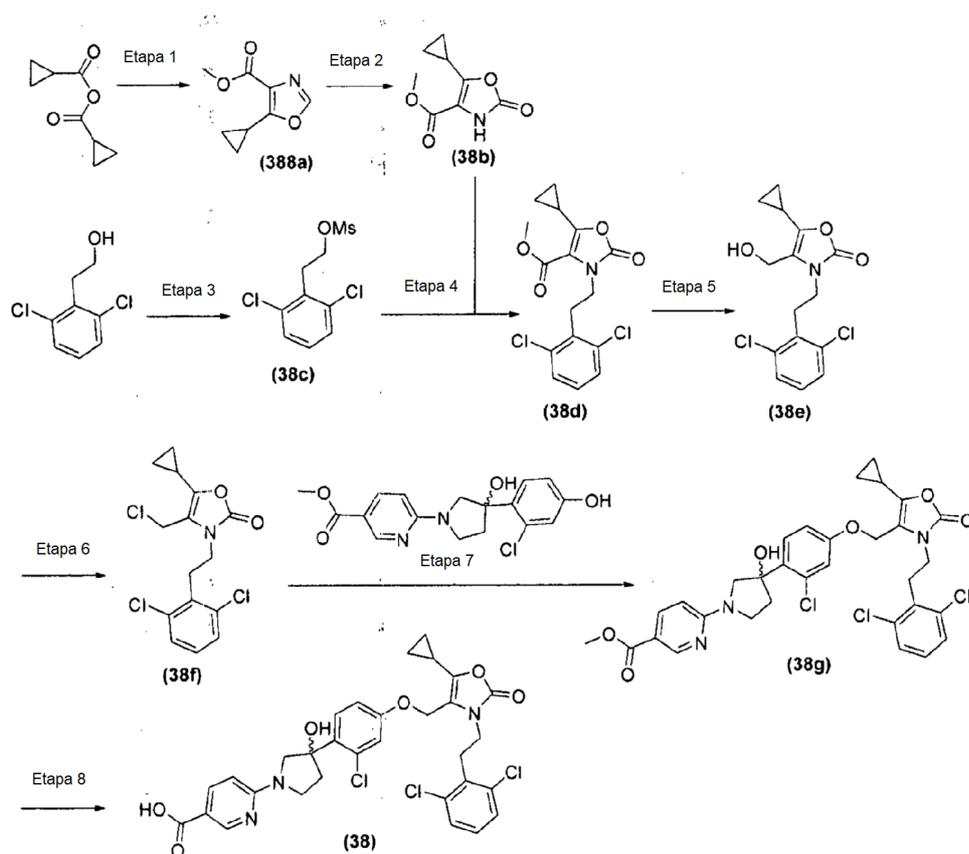
5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 33, usando (5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metanol **36e** como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,5, 6,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 4H), 6,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,28-2,24 (1H), 2,18 (s, 6H), 1,16-1,09 (m, 4H). EM (IEN+) *m/z* 589,7 (M + H).

Ejemplo 37: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((4-(2,6-diclorofenil)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico (35)

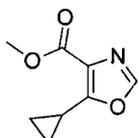
15 Este análogo se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 33, usando (4-(2,6-diclorofenil)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (preparado como se describe en el documento WO2011/020615) como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,81-3,70 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). EM (IEN+) *m/z* 601,6 (M + H).

Ejemplo 38: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico (36)

25



Etapa 1: 5-ciclopropiloxazol-4-carboxilato de metilo (38a)

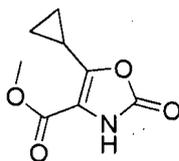


5

A una solución de 2-isocianoacetato de metilo (72,7 g, 729 mmol) y DBU (111 g, 729 mmol) en THF (1 l) se le añadió en porciones una solución de ciclopropanocarboxílico anhídrido (112 g, 729 mmol) en THF (100 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para proporcionar 5-ciclopropiloxazol-4-carboxilato de metilo **38a**. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,04-1,18 (m, 4H), 2,74-2,79 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,60 (s, 1H).

10

Etapa 2: 5-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (38b)

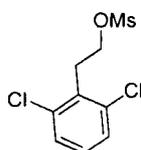


15

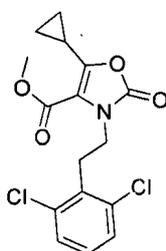
Una solución de 5-ciclopropiloxazol-4-carboxilato de metilo (**36a**, 36,4 g, 218 mmol) y TsOH H₂O (82,9 g, 436 mmol) en MeOH (600 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró para proporcionar el 2-amino-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo en bruto (62,8 g, 191 mmol) que se disolvió en THF (1,5 l) and TEA (77,2 g, 764 mmol). Después, se añadió trifosgeno (19,9 g, 67 mmol) a la mezcla a -50 °C durante 1 h. La solución se diluyó con Et₂O (500 ml) y se añadió NH₄Cl acuoso saturado (300 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con Et₂O (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para proporcionar 5-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **38b**. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,99-1,11 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 8,57 (s, 1H).

20

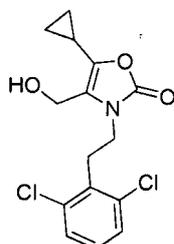
25

Etapa 3: metanosulfonato de 2,6-diclorofenetilo (38c)

5 A una solución de 2-(2,6-diclorofenil)etanol (37,3 g, 195 mmol) y TEA (32,7 g, 235 mmol) en DCM (700 ml) se le añadió MsCl (26,9 g, 235 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó a ta durante una noche, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para proporcionar metanosulfonato de 2,6-diclorofenetilo **38c**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,95 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

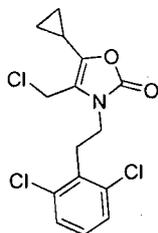
Etapa 4: 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (38d)

15 A una solución de 5-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (**38b**, 23,5 g, 129 mmol) en DMF (800 ml) se le añadió NaH (5,7 g, 142 mmol; 60 % en aceite mineral) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió gota a gota una solución de metanosulfonato de 2,6-diclorofenetilo (**38c**, 41,5 g, 154 mmol) en DMF (400 ml) a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche, se enfrió, se diluyó con agua (1500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 700 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EP/EtOAc (5:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofen-etil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **38d**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97-1,08 (m, 4H), 2,44-2,49 (m, 1H), 3,31 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H).

Etapa 5: 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-4-(hidroximetil)oxazol-2(3H)-ona (38e)

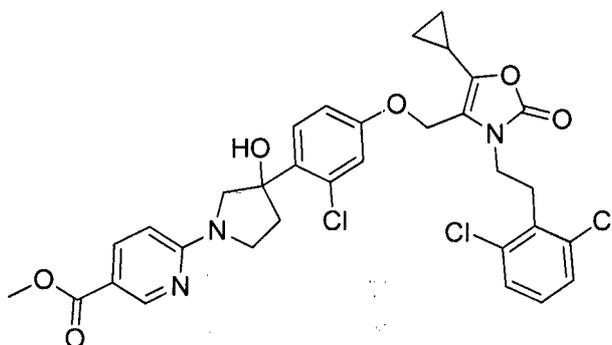
30 A una solución de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (**38d**, 13,9 g, 39 mmol) en THF (400 ml) se le añadió una solución de LiAlH₄ (16,3 ml, 39 mmol) en THF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 30 min, se diluyó secuencialmente con H₂O (2 ml), NaOH 1 M (2 ml) y H₂O (6 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EP/EtOAc (2:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-4-(hidroximetil)oxazol-2(3H)-ona **38e**. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,73-0,77 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), protón hidroxilo no resuelto. CL/EM (IEN): m/z 328,0 (M+H)⁺.

Etapa 6: (ejemplo profético) 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)oxazol-2(3H)-ona (38f)



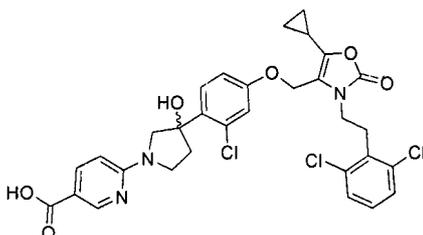
- 5 Si se tratara 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-4-(hidroximetil)oxazol-2(3H)-ona **38e** de manera similar como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 33, Etapa 1, se obtendría 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)oxazol-2(3H)-ona.

10 Etapa 7: 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (36 g)

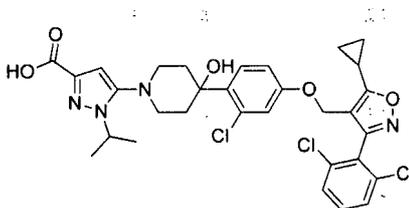


- 15 Si se tratara 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)oxazol-2(3H)-ona **38f** y 6-(3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo de manera similar como se ha descrito anteriormente, se obtendría 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo **38 g**.

20 Etapa 8, Ejemplo 38: ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico racémico (38)



- 25 Si se tratara 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo **38 g** de manera similar como se ha descrito anteriormente, se obtendría ácido 6-(3-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)metoxi)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotínico **38**.

Ejemplo 39: ácido 5-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (39)

5

Etapa 1: 2-hidroxi-4-oxo-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)but-2-enoato de (Z)-etilo (39a)

10 A una suspensión de 1-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)etanona (4,0 g, 21,6 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió *t*-BuLi (25 ml, 1,3 M, 32,4 mmol) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante otras 5 h, se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2), la capa orgánica se lavó con H₂O (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (4,6 g).

15

Etapa 2: 1-isopropil-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (39b)

20 A una suspensión del intermedio **39a** (2,0 g, 7,0 mmol), monoproclorhidrato de isopropilhidrazina (1,0 g, 9,1 mmol) y piridina (3 ml) en THF (40 ml) se le añadió en porciones reactivo de Lawesson (5,7 g, 14 mmol) a ta. La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h. Después, se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml x 2), HCl ac. (1 M, 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (0,7 g).

25

Etapa 3: 1-isopropil-5-(4-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (39c)

Una suspensión del intermedio **39b** (0,70 g, 2,3 mmol, en bruto) en THF (10 ml) y H₂SO₄ (10 %, 10 ml) se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml x 2), HCl ac. (1 M, 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (0,61 g).

30

Etapa 4: 5-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-clorofenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (39d)

35 A un matraz de fondo redondo se le añadió LiCl (265 mg, 6,3 mmol), THF seco (10 ml) a ta e *i*-PrMgCl (1,9 ml, 2,0 M, 3,8 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después, se añadió gota a gota una solución de (4-bromo-3-clorofenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (1,1 g, 3,2 mol) en THF seco (2 ml) y la agitación se continuó a ta durante 1 hora más. Después de eso, la mezcla de reacción anterior se añadió en una solución del intermedio **39c** (0,8 g, 2,9 mmol) en THF seco (10 ml) en atmósfera de N₂, y la mezcla se agitó a ta durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE = 1/20) para dar el compuesto del título (350 mg).

40

Etapa 5: 5-(4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (39e)

45 A una suspensión de **39d** (0,3 g, 0,67 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (277 mg, 1,01 mmol) a ta y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, la mezcla se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,23 g).

50

Etapa 6: 5-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (39f)

55 A una suspensión del intermedio **39e** (230 mg, 0,56 mol), (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (158 mg, 0,56 mol) y PPh₃ (239 mg, 1,1 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió gota a gota DIAD (226 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (20 ml. x 3) y las capas orgánicas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/PE=1/1) para dar el compuesto del título (220 mg).

Etapa 7, Ejemplo 39: ácido 5-(4-(2-cloro-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-hidroxi)piridin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (39)

Una suspensión del intermedio **39f** (180 mg, 0,267 mmol) en MeOH (10 ml) y NaOH ac. (10 %, 10 ml) se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió HCl (1 M) hasta pH = 2~3 y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para dar el Ejemplo **39** (100 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ ppm: 7,43-7,39 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H). EM-IEN: m/z 645,3/647,3 [M+H]⁺ 667,3/669,3 [M+Na]⁺.

Ensayos**Ensayo de actividad de FRET**

Se llevó a cabo la determinación de la interacción de un péptido cofactor mediado por ligando para cuantificar la unión al ligando del receptor FXR del siguiente modo: Preparación del dominio de unión al ligando de FXR alfa humano: Se expresó el LBD del FXR alfa humano en la cepa BL21(DE3) de *E. coli* como una proteína de fusión etiquetada con GST en el extremo N. El ADN que codifica el dominio de unión al ligando de FXR se clonó en el vector pDEST15 (Invitrogen). La expresión estuvo bajo el control de un promotor T7 inducible por IPTG. Los límites de los aminoácidos del dominio de unión al ligando fueron los aminoácidos 187-472 de la entrada de la Base de datos NM_005123 (RefSeq). Expresión y purificación del FXR-LBD: Un precultivo desarrollado durante la noche de una cepa de *E. coli* transformada se diluyó 1:20 en medio de LB-Ampicilina y se hizo crecer a 30 °C hasta una densidad óptica de DO₆₀₀=0,4-0,6. A continuación se indujo la expresión génica mediante la adición de IPTG 0,5 mM. Se incubaron las células 6 h más a 30 °C, 180 rpm. Se recogieron las células mediante centrifugación (7000 x g, 7 min, ta). Por litro de cultivo celular original, se resuspendieron las células en 10 ml de tampón de lisis (Glucosa 50 mM, Tris 50 mM pH 7,9, EDTA 1 mM y 4 mg/ml de lisozima) y se mantuvo en hielo durante 30 min. A continuación se sometieron las células a sonicación y se eliminaron los desechos celulares mediante centrifugación (22000 x g, 30 min, 4 °C). Por 10 ml de sobrenadante se añadieron 0,5 ml de una suspensión de Glutión 4B sefarosa prelavada (Qiagen) y la suspensión se mantuvo rotando lentamente durante 1 h a 4 °C. Perlas de Glutión 4B sefarosa se aglomeraron mediante centrifugación (2000 x g, 15 s, 4 °C) y se lavaron dos veces en tampón de lavado (25 mM Tris, KCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM y NaCl 1M). El aglomerado se resuspendió en 3 ml de tampón de elución por litro de cultivo original (tampón de elución: Tris 20 mM, KCl 60 mM, MgCl₂ 5 mM y glutión 80 mM añadido inmediatamente antes del uso como un polvo). La suspensión se dejó rotar durante 15 min a 4 °C, las perlas se aglomeraron y se eluyeron de nuevo con la mitad del volumen del tampón de elución que la primera vez. Los eluatos se combinaron y dializaron durante la noche en tampón Hepes 20 mM (pH 7,5) que contenía KCl 60 mM, MgCl₂ 5 mM así como ditiotreitol 1 mM y glicerol al 10 % (v/v). La proteína se analizó mediante SDS-Page.

El método mide la capacidad de presuntos ligandos de modular la interacción entre el dominio de unión al ligando de FXR expresado en bacterias purificado (LBD) y un péptido biotinilado sintético basado en los restos 676-700 de SRC-1 (LCD2, 676-700). La secuencia del péptido usado era B-CPSSHSLTERHKILHRLQLQEGSPS-COOH donde el extremo N estaba biotinilado (B). El dominio de unión a ligando (LBD) de FXR se expresó como una proteína de fusión con GST en células BL-21 usando el vector pDEST15. Las células se lisaron mediante sonicación, y las proteínas de fusión se purificaron con glutión sefarosa (Pharmacia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el cribado de los compuestos respecto a su influencia en la interacción del FXR-péptido, se aplicó la tecnología LANCE de Perkin Elmer. Este método se basa en la transferencia de energía dependiente de la unión de un fluoróforo donante a un aceptor unido al ligando de interés. Para facilitar la manipulación y la reducción del fondo de la fluorescencia del compuesto, la tecnología LANCE hace uso de marcas de fluoróforos genéricas y de la detección del tiempo de resolución, se llevaron a cabo ensayos en un volumen final de 25 µl en una placa de 384 pocillos, en un tampón basado en Tris (Tris-HCl 20 mM pH 7.5; KCl 60 mM, MgCl₂ 5 mM; 35 ng/µl de BSA), que contiene 20-60 ng/pocillo de FXR-LBD expresado recombinantemente condensado a GST, 200-600 nM de péptido biotinilado en el extremo N, que representa los aminoácidos 676-700 de SRC1, 200 ng/pocillo de conjugado de Estreptavidina-xIAPC (Prozyme) y 6-10 ng/pocillo de anticuerpo dirigido contra GST marcado con Eu W1024 (Perkin Elmer). el contenido de DMSO de las muestras se mantuvo a 1 %. Tras la generación de la mezcla de ensayo y la dilución de los ligandos potencialmente moduladores de FXR, se equilibró el ensayo durante 1 h en la oscuridad a ta en placas FIA negras de 384 pocillos (Greiner). Se detectó la señal LANCE por un Contador VICTOR2VTM Multilabel de Perkin Elmer. Se visualizaron los resultados representando gráficamente la relación entre la luz emitida a 665 y 615 nm. Se observó un nivel basal de formación del péptido de FXR en ausencia de ligando añadido. Los ligandos que promueven la formación del complejo inducen un aumento dependiente de la concentración en una señal fluorescente resuelta en el tiempo. Los compuestos que se unen igualmente bien a FXR monomérico y al complejo del péptido de FXR se esperaría que no proporcionen cambio en la señal, mientras que los ligandos que se unen preferentemente al receptor monomérico se esperaría que induzcan una disminución dependiente de la concentración en la señal observada.

Para evaluar el potencial agonístico de los compuestos, se determinaron los valores de CE₅₀ para los compuestos de ejemplo como se relaciona a continuación en la Tabla 1 (FRET CE₅₀).

Ensayo de un híbrido de mamífero (M1H)

- Se llevó a cabo la determinación de un ligando mediada por la transactivación impulsada por el promotor Gal4 para cuantificar la unión al ligando mediada por la activación de FXR del siguiente modo: La parte del ADNc que codifica el dominio de unión al ligando de FXR se clonó en el vector pCMV-BD (Stratagene) como una fusión con el dominio de unión al ADN de levadura de GAL4. Los límites de los aminoácidos del dominio de unión al ligando fueron los aminoácidos 187-472 de la entrada de la Base de datos NM_005123 (RefSeq). El plásmido pFR-Luc (Stratagene) se usó como el plásmido indicador, que contenía un promotor sintético con cinco repeticiones en tándem de los sitios de unión de GAL4 de levadura, que impulsan la expresión del gen de la luciferasa de *Photinus pyralis* (luciérnaga americana) como el gen indicador. A fin de aumentar la precisión del experimento se transfectó simultáneamente el plásmido pRL-CMV (Promega). pRL-CMV contiene el promotor constitutivo del CMV, que controla la expresión de la luciferasa de *Renilla reniformis*. Todos los ensayos del gen indicador de Gal4 se llevaron a cabo en células HEK293 (obtenidas de DSMZ, Braunschweig, Alemania) que se hicieron crecer en MEM con L-Glutamina y medio BSS de Earle suplementado con suero de feto de bovino al 10 %, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, y 100 unidades de Penicilina/Estreptavidina por ml a 37 °C en CO₂ al 5 %. El medio y los suplementos se obtuvieron de Invitrogen. Para el ensayo, 5 x 10⁵ células se sembraron en placas por pocillo en placas de 96 pocillos en 100 µl por pocillo de MEM sin Rojo Fenol y L-Glutamina y con medio BSS de Earle suplementado con carbón/dextrano al 10 % tratado con FBS (HyClone, South Logan, Utah), aminoácidos no esenciales 0,1 mM, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, y 100 unidades de Penicilina/Estreptavidina por ml, incubado a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los siguientes días las células estuvieron a >90 % de confluencia. El medio se retiró y las células se transfectaron transitoriamente utilizando 20 µl por pocillo de un reactivo de transfección basado en OptiMEM - polietilenimina (OptiMEM, Invitrogen; Polietilenimina, Aldrich n.º de Cat. 40.827-7) incluyendo los tres plásmidos descritos anteriormente. Se usó MEM con la misma composición para la siembra en placas, las células se añadieron 2-4 h después de la adición de la mezcla de transfección. A continuación se añadieron los depósitos de compuestos, prediluidos en MEM (la concentración final de vehículo no excede del 0,1 %). Se incubaron las células durante 16 h más antes de que se midieran las actividades de la luciferasa de luciérnaga y de renilla secuencialmente en el mismo extracto celular usando un sistema de ensayo Dual-Light-Luciferase (Dyer et al., Anal. Biochem. 2000, 282, 158-161). Todos los experimentos se llevaron a cabo por triplicado.
- Para evaluar la potencia agonística de FXR de los compuestos ilustrativos, se determinó la potencia en el ensayo M1H como se relaciona a continuación en la Tabla 1 (M1H CE₅₀).

Tabla 1

Ejemplo	FRET CI50 (nM)	M1H CE50 (nM)
1	88,8	167,1
1C	134,0	479,5
2	29,1	363,7
2A	133,6	2049,0
2B	23,6	217,4
3	183,5	1764,6
4	95,5	722,2
5	531,5	1299,5
6	10,3	12,1
6a	5,2	5,6
6b	25,8	134,5
7	8,7	206,5
7a	25,1	855,0
7b	5,3	52,3

ES 2 719 902 T3

8	43,6	894,5
8a	110,2	2518,4
8b	33,2	1538,2
9	71,5	205,3
9a	41,1	76,6
9b	147,8	476,6
10	95,0	257,7
11	198,9	172,3
12	84,2	129,0
13	83,3	131,6
14	25,8	60,6
15	30,5	82,7
16	36,7	732,9
17	13,2	90,9
18	31,2	150,5
19	19,9	3000,0
20	57,7	834,0
21	18,9	2419,5
22f		139,0
22 g		117,0
23	21,6	
24	26,2	207,9
25	819,5	1596,0
26	32,1	137,2
27	252,7	1866,0
28	249,2	121,1
29	451,3	328,2
30	2220,8	3000,0
31	1236,6	3000,0
32	187,4	314,7

33	26	127,7
34	42	980
35	7,2	68
36	10	5,0
37	148	1750
38		
39	9,5	13,0

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Gilead sciences, Inc. Christian Gege
- <120> Novedosos compuestos moduladores de FXR (NR1H4)
- <130> PCT98221kG030pau
- 10 <140> Todavía sin asignar
- <141> 17/12/2014
- <150> EP14004260.7
- 15 <151> 17/12/2014
- <160> 1
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
- <211> 25
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 25 <220>
- <223> péptido biotilado sintético basado en los restos 676-700 de SRC-1 (LCD2, 676-700)
- <400> 1

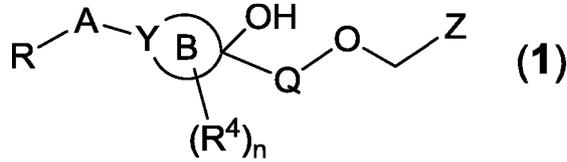
Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
 1 5 10 15

Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
 20 25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la siguiente Fórmula (1), un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

10 R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-R⁷, alquilen C₀₋₆-O-R⁷, alquilen C₀₋₆-CN, alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-O-R⁷, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₀₋₆-CO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷SO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-SO_x-R⁷, alquilen C₀₋₆-SO₃H, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁸COR⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)SO₂-R⁸ y alquilen C₀₋₆-SO₂-heterocicloalquilo C₃₋₁₀,

15 en donde alquilen, cicloalquilo, heterocicloalquilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros están sin sustituir o sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, O-alquilo C₁₋₃ y O-halo-alquilo C₁₋₃;

20 R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, alquilen C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde alquilo, alqueno, ciclalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, oxo, CO₂H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;

25 R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o R⁷ y R⁸ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden completar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, en donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄;

30 A es un arilo mono o bicíclico de 6-10 miembros o un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

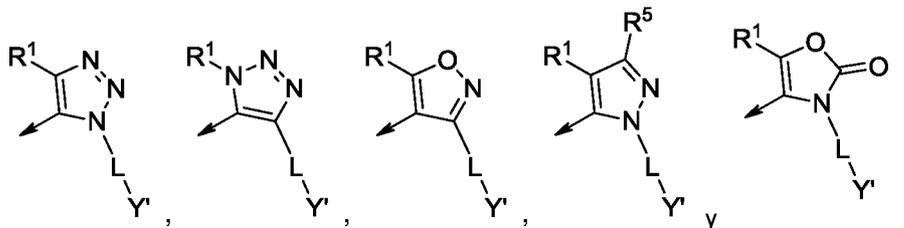
en donde arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

35 B es un anillo cicloalquilo C₅₋₈ o, si Y es N, entonces B es un heterocicloalquilo C₄₋₈ o heterocicloalquilo C₄₋₈ puentado que contiene un átomo de nitrógeno, y en donde el sustituyente Q no es directamente adyacente al sustituyente A;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo, pirimidilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halo-alcoxi C₁₋₄;

Y se selecciona entre N, CH o CF;

Z se selecciona entre



en donde

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilen C₁₋₃ y alquilen C₁₋₃-O-;

50 Y' se selecciona entre fenilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈, en donde fenilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈ están sustituidos con R² y R³ y opcionalmente sustituidos una o dos veces con un grupo seleccionado entre flúor, cloro, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, OH, alcoxi C₁₋₃, fluoro-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxí, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxí, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluoro-ciclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

x se selecciona entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-O-R⁷, alquilen C₀₋₆-CN, alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-O-R⁷, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₀₋₆-CO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-C(O)NR⁷SO₂R⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)C(O)R⁷, alquilen C₀₋₆-SO_x-R⁷, alquilen C₀₋₆-SO₃H, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁷R⁸, alquilen C₀₋₆-SO₂-NR⁸COR⁷, alquilen C₀₋₆-N(R⁷)SO₂-R⁸ y alquilen C₀₋₆-SO₂-heterocicloalquilo C₃₋₁₀,

en donde alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros están sin sustituir o sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, O-alquilo C₁₋₃ y O-halo-alquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, alquilen C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, oxo, CO₂H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o R⁷ y R⁸ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden completar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, en donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄;

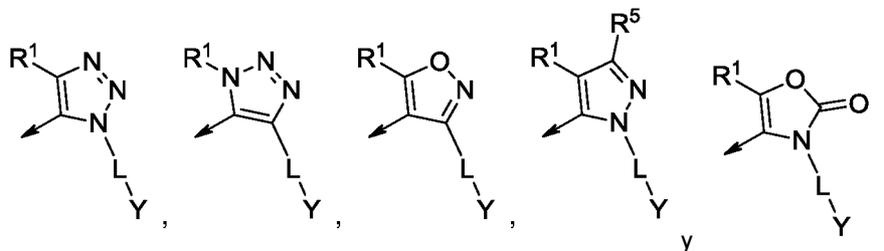
A es un arilo mono o bicíclico de 6-10 miembros o un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

B es un anillo cicloalquilo C₅₋₈ o, si Y es N, entonces B es un heterocicloalquilo C₅₋₈ que contiene un átomo de nitrógeno, y en donde el sustituyente Q no es directamente adyacente al sustituyente A;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo, pirimidilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halo-alcoxi C₁₋₄;

Y se selecciona entre N, CH o CF;

Z se selecciona entre



en donde

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilen C₁₋₃ y alquilen C₁₋₃-O-;

Y se selecciona entre fenilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈, en donde fenilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, cicloalquilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₄₋₈ están sustituidos con R² y R³ y opcionalmente sustituidos una o dos veces con un grupo seleccionado entre flúor, cloro, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃,

OH, alcoxi C₁₋₃, fluoro-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluoro-ciclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluoro-cicloalquilo C₃₋₆;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

x se selecciona entre 0, 1 y 2.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde

R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y alquilen C₁₋₆-R⁹;

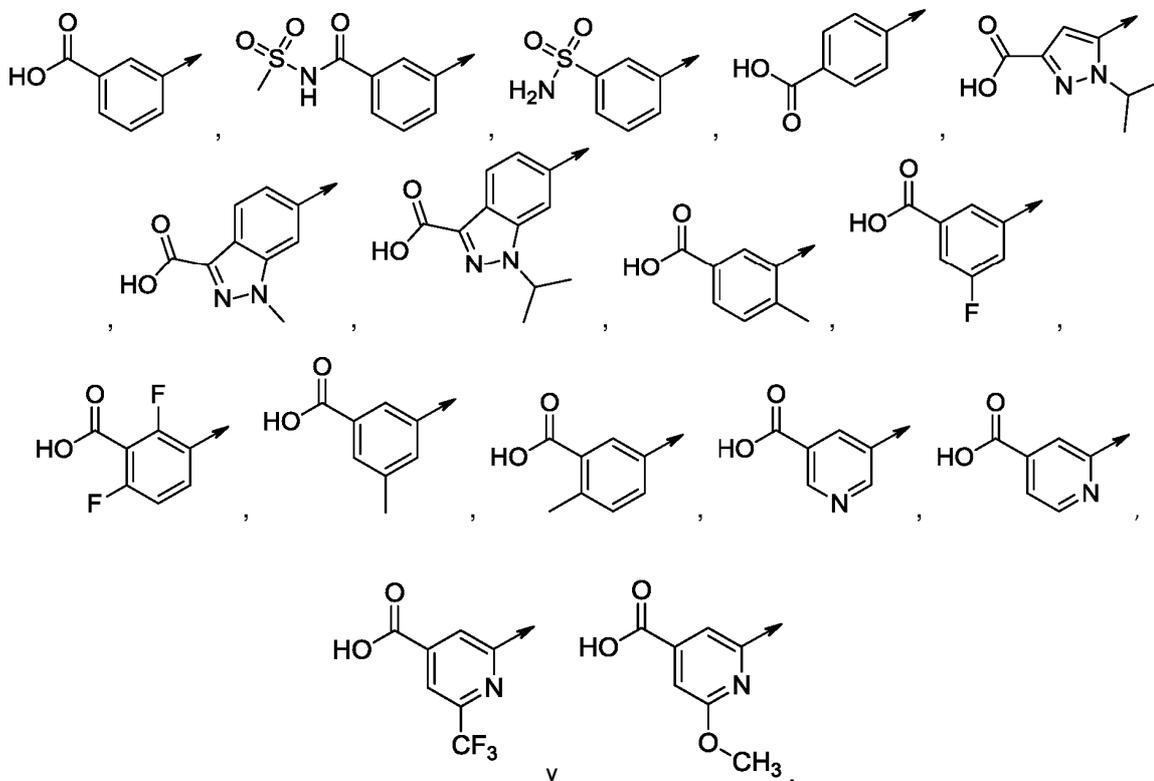
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde

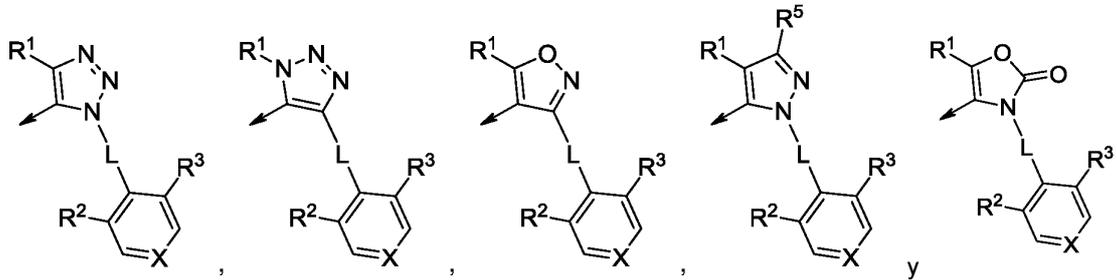
A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R-A se selecciona entre



35

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde Z se selecciona entre



5 en donde

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilen C₁₋₃ y alquilen C₁₋₃-O;

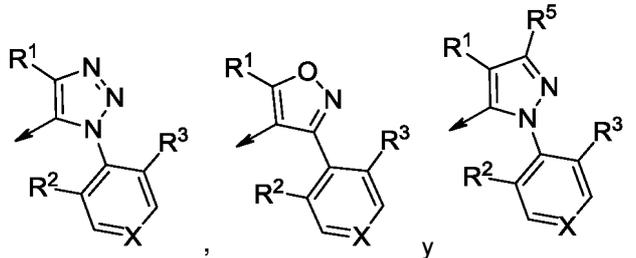
X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO;

10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃;

15 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluoro-ciclopropilo; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde Z se selecciona entre



20

en donde

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO;

25 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en CF₃, CHF₂, isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y

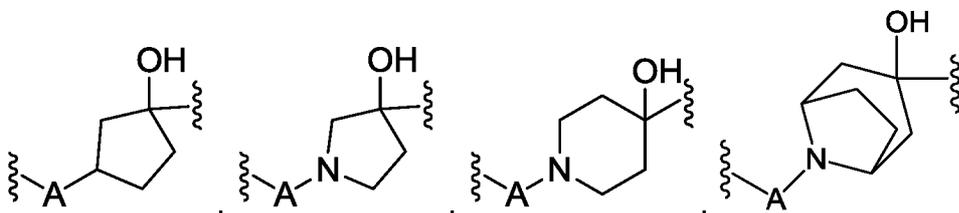
30

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃.

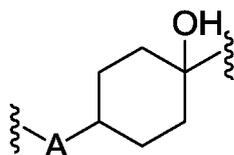
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde



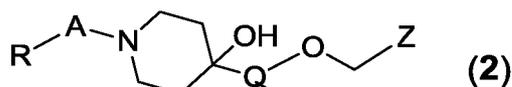
35 se selecciona entre



y



5 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con la Fórmula (2)



10 en donde

10 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;

15 R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷, en donde

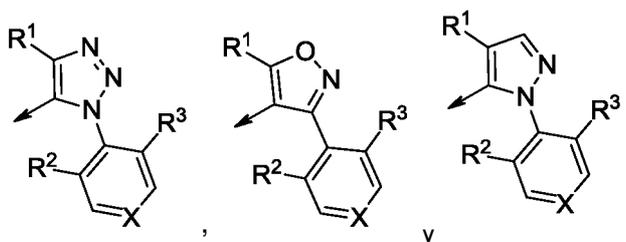
20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y alquilen C₁₋₆-R⁹;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H;

25 Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo y pirimidilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂ y CF₃;

Z se selecciona entre



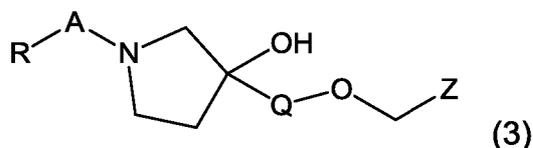
30 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y

35 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con la Fórmula (3)



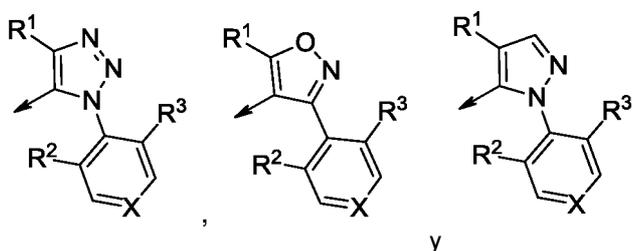
40 en donde

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo,

oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoimidazolilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo-cicloalquilo C₃₋₆;
 R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷, en donde

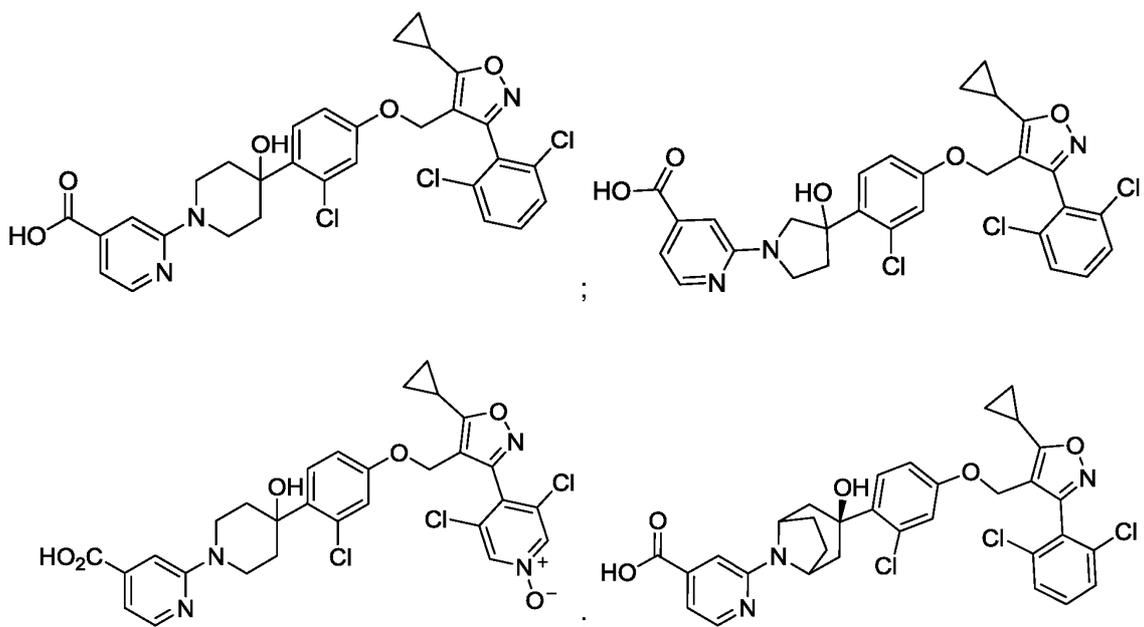
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y alquilen C₁₋₆-R⁹;
 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y
 R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H;

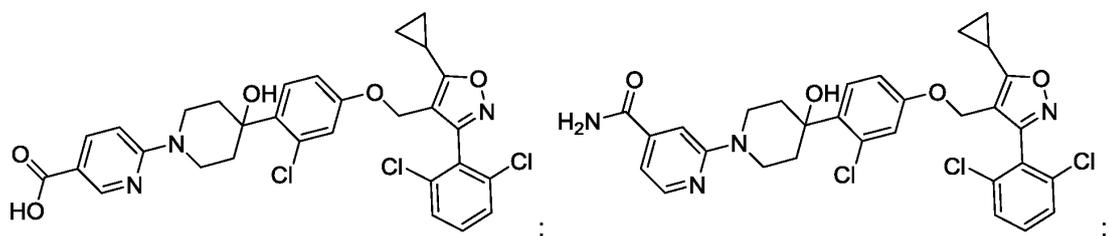
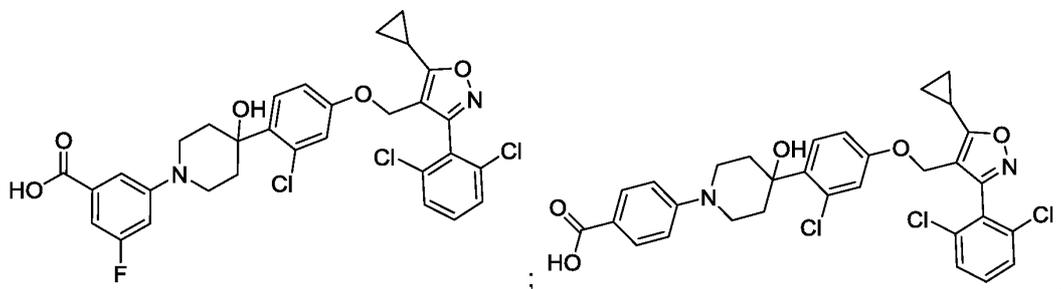
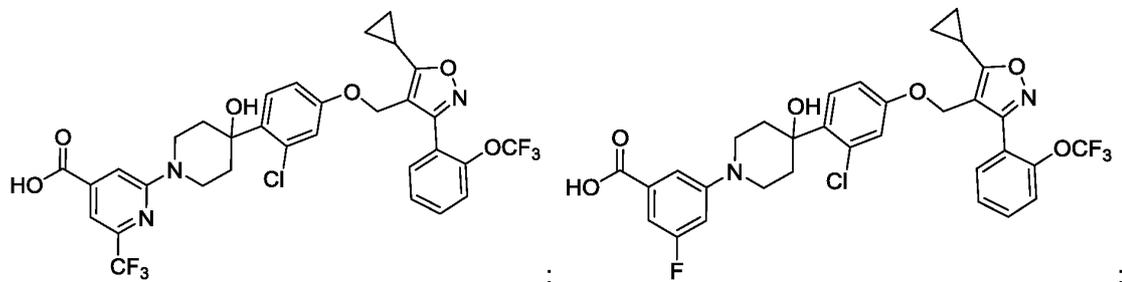
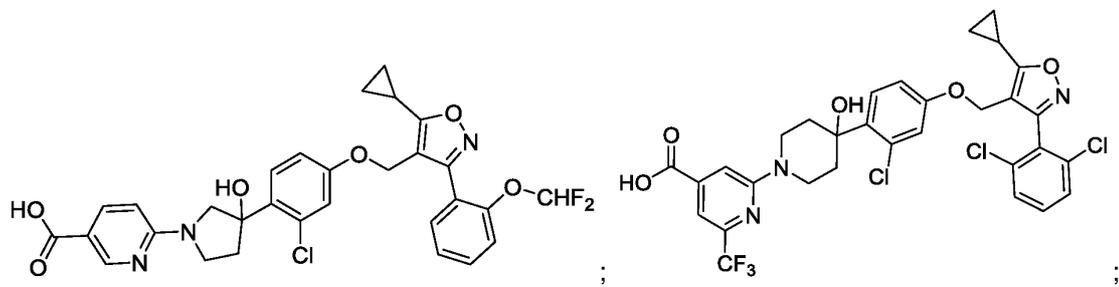
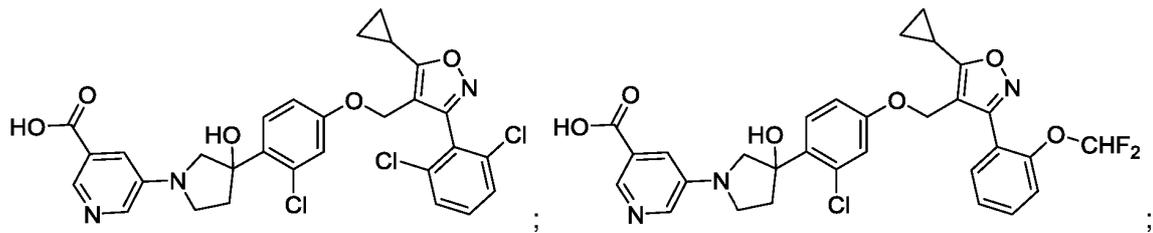
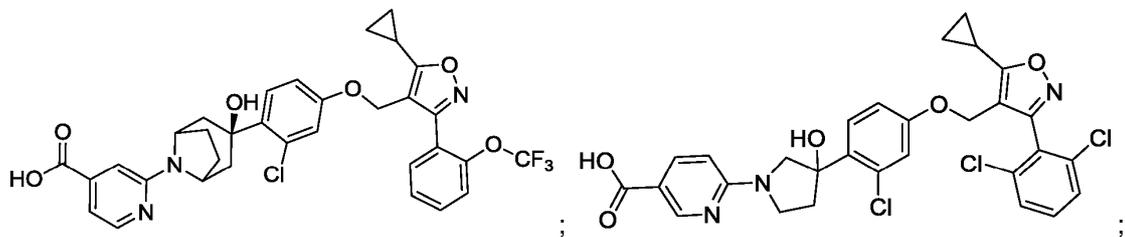
Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo y pirimidilo, cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂ y CF₃;
 Z se selecciona entre



X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃; y
 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃.

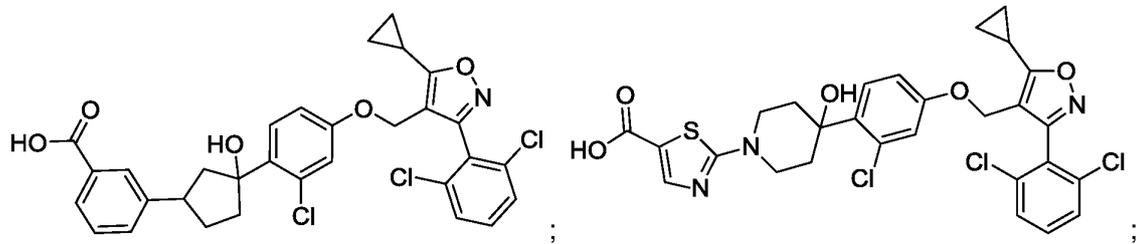
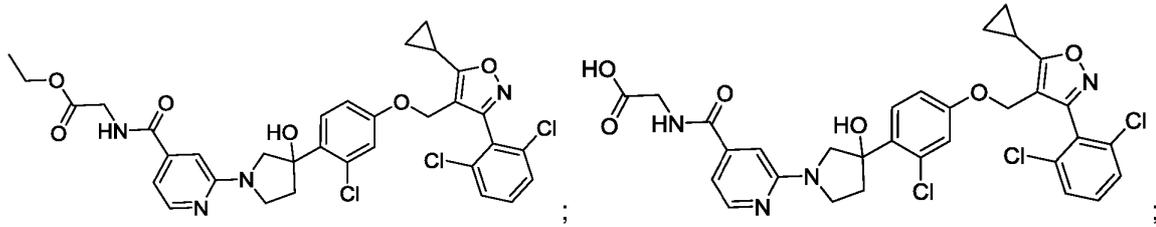
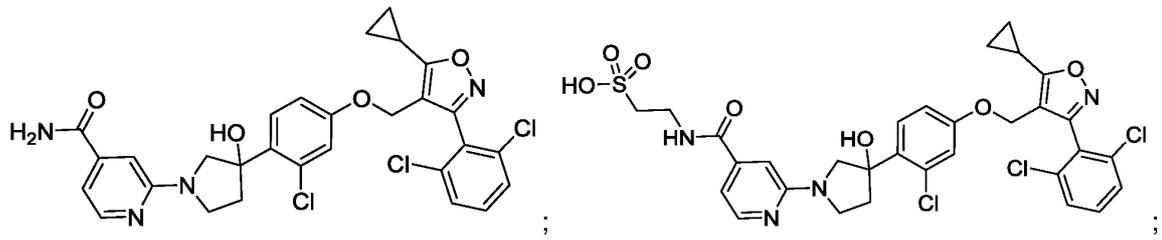
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



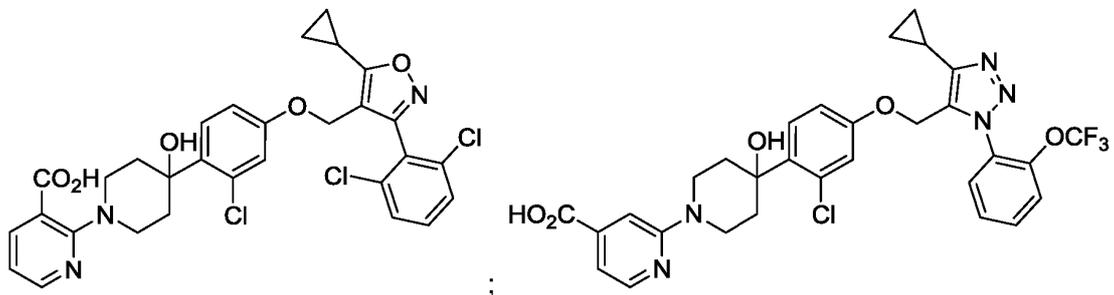
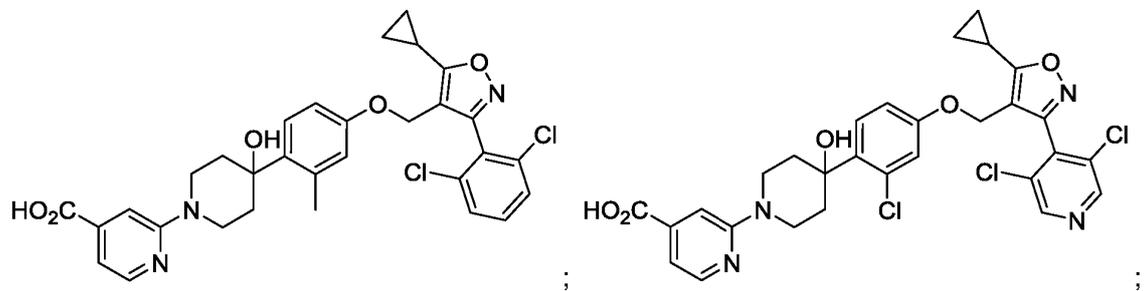


5

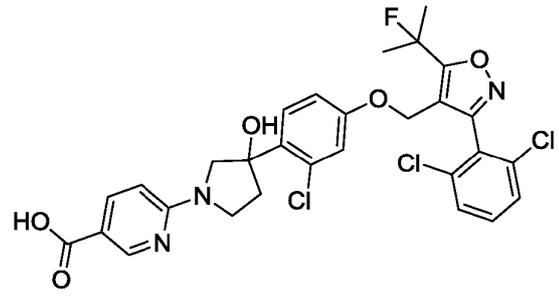
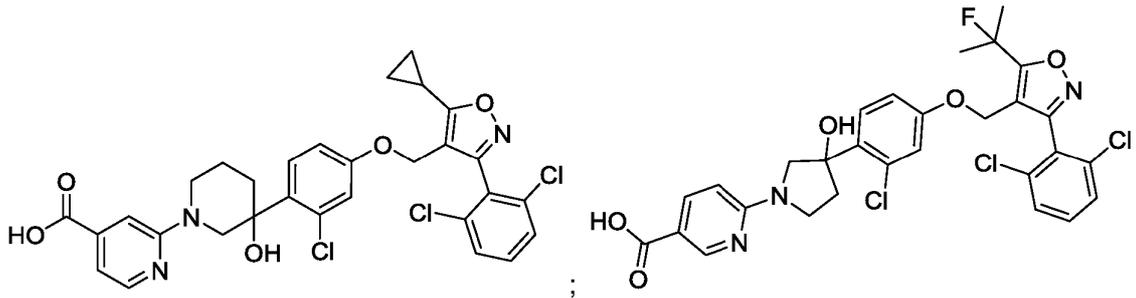
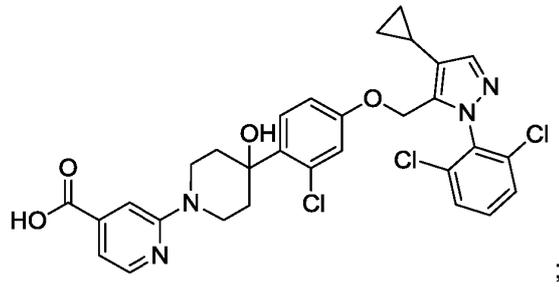
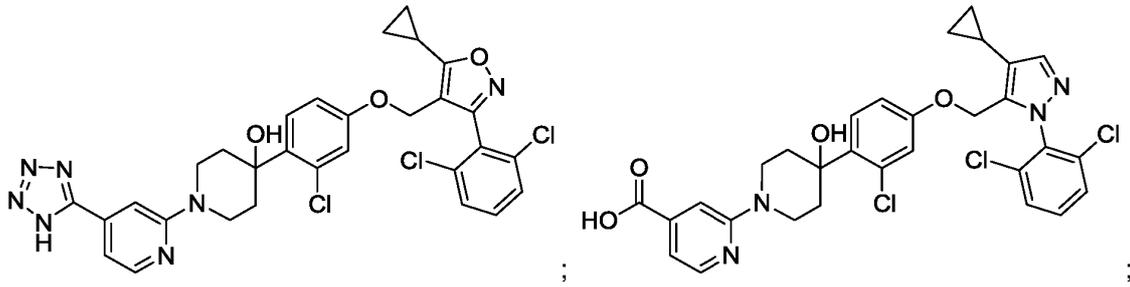
10



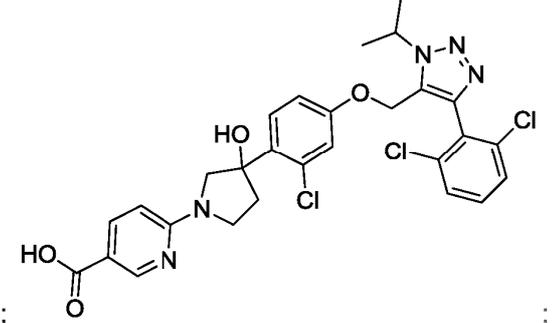
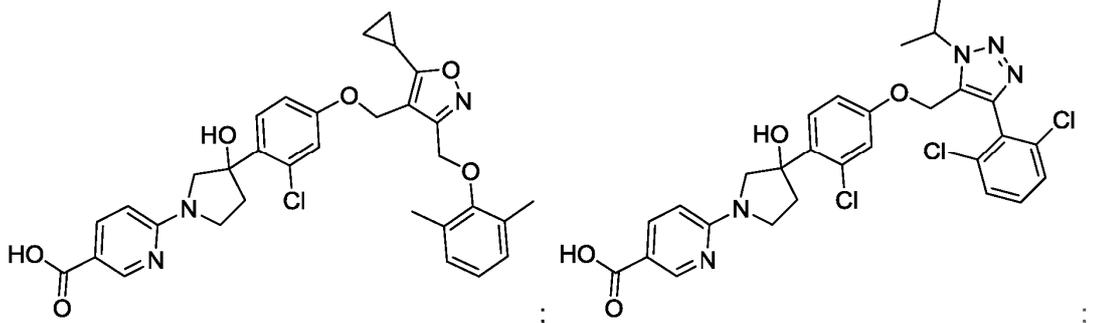
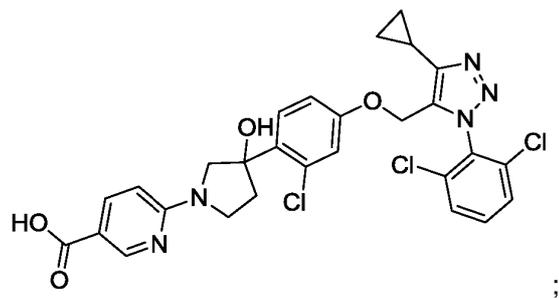
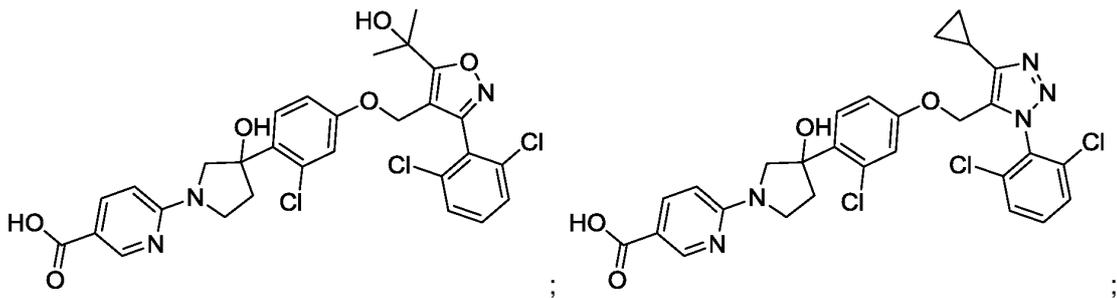
5



10

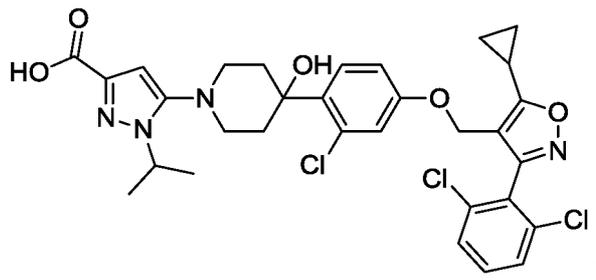


5



10

; y



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

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la profilaxia y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por FXR.
- 5 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la enfermedad se selecciona entre dolencias colestáticas intrahepáticas crónicas o algunas formas de dolencias colestáticas extrahepáticas; fibrosis hepática; trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos del hígado; cirrosis hepática;
- 10 esteatosis hepática y síndromes asociados, efectos colestáticos o fibróticos que están asociados a cirrosis inducida por alcohol o con formas de la hepatitis transmitidas por virus; insuficiencia hepática o isquemia hepática tras resección hepática mayor; esteatohepatitis asociada a quimioterapia (CASH);
- 15 insuficiencia hepática aguda; y enfermedades inflamatorias del intestino.
15. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la enfermedad se selecciona entre trastornos lipídicos y de lipoproteínas;
- 20 diabetes de Tipo II y complicaciones clínicas de la diabetes de Tipo I y Tipo II, incluyendo nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética y otros efectos observados de la diabetes a largo plazo manifestados clínicamente;
- 25 dolencias y enfermedades que resultan de degeneración grasa y fibrótica crónica de órganos debido a acumulación forzada de lípidos y específicamente triglicéridos y posterior activación de rutas profibróticas, tales como hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH);
- obesidad o síndrome metabólico (dolencias combinadas de dislipidemia, diabetes o índice de masa corporal anormalmente alto); y
- infarto agudo de miocardio, ictus o trombosis aguda que se produce como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica.
- 30 16. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la enfermedad se selecciona entre trastornos hiperproliferativos no malignos y trastornos hiperproliferativos malignos, específicamente de carcinoma hepatocelular, adenoma de colon y poliposis, adenocarcinoma de colon, cáncer de mama, adenocarcinoma de páncreas, esófago de Barrett u otras formas de enfermedades neoplásicas del tracto gastrointestinal y del hígado.