

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 757**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 261/08	(2006.01)	
A61K 31/428	(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/EP2015/002511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16096115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2015** **E 15816665 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019** **EP 3233850**

54 Título: **Compuestos moduladores de FXR que contienen hidroxilos (NR1H4)**

30 Prioridad:

17.12.2014 EP 14004259

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

12.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KINZEL, OLAF;
KREMOSER, CLAUS;
SCHMITT, AARON C. y
GEGE, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 730 757 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

Compuestos moduladores de FXR que contienen hidroxilos (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 también se refiere a dichos compuestos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y/o dolencias a través de la unión de dicho receptor nuclear por 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 genético implicados 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. 2005, 19, 1429).

30 En general, se han definido tres 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 Grip1 interactúan con los NR en una manera potenciada por el 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. 2005, 67, 309).

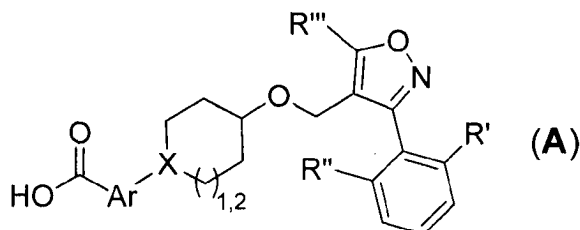
45 Los moduladores de receptores nucleares como las hormonas esteroideas afectan al crecimiento y la función de las células específicas mediante la unión a receptores intracelulares y la formación de complejos receptor-ligando nucleares. Los complejos de receptor nuclear-hormona interactúan a continuación 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. 2005, 2, 217).

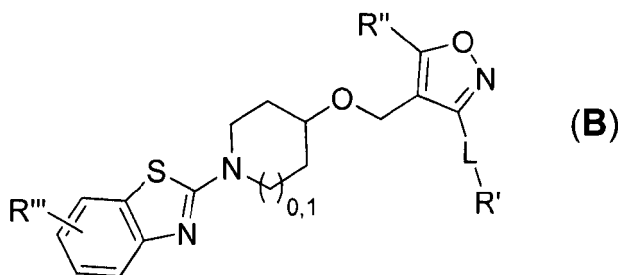
65 Los compuestos de molécula pequeña que actúan como moduladores de FXR se han divulgado en las siguientes

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 2009/149795, WO 2011/020615, WO 2012/087519 y WO 2013/007387. 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. 2014, 14, 2143).

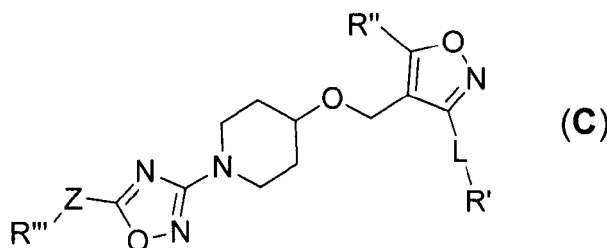
En el documento WO 2009/012125 se describen derivados de isoxazol de estructura general (A) como agonistas de FXR. Los compuestos contienen un ciclohexano central, cicloheptano, piperidina o un sistema de anillo de azepano (X es un átomo de carbono o nitrógeno), para lo cual no se divulga ni se reclama ninguna sustitución.



El documento WO 2012/087520 desvela agonistas de FXR de fórmula general (B) donde un benzo[d]tiazol-2-ilo está unido al nitrógeno de una pirrolidina central o anillo de piperidina. De nuevo, no se divulga sustitución de la pirrolidina or piperidina central.



De forma similar, el documento WO 2012/087521 desvela agonistas de FXR de fórmula general (C) donde un 1,2,4-oxadiazol-3-ilo está unido al nitrógeno de un anillo de piperidina central. De nuevo, no se divulga la sustitución de la piperidina central.

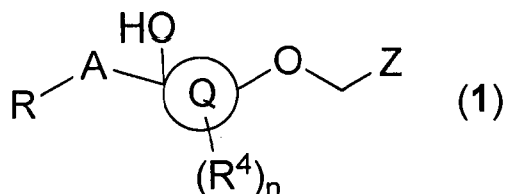


Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de agonistas de FXR mejorados. Por tanto, el problema que subyace en la presente invención es la generación de novedosos agonistas de FXR con propiedades fisicoquímicas mejoradas en general e hidrofobicidad reducida y solubilidad acuosa mejorada en particular en comparación con los conocidos en la técnica.

Dicho problema se resuelve mediante agonistas de FXR de acuerdo con la Fórmula (1) con propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con los agonistas de FXR conocidos. En particular, la introducción de un grupo hidroxilo en el átomo de carbono del resto Q que está unido al resto A da como resultado una reducción de clogP, el aumento en el área de la superficie topológica y, por tanto, una mejora en la solubilidad acuosa en comparación con las estructuras relacionadas como se divulga en el documento WO2012/087520 como puede observarse a partir de la Figura 1 que muestra una comparación del clogP y tPSA calculados del Ejemplo 4 de la presente invención con los valores calculados de un agonista de FXR con la estructura relacionada. Al mismo

tiempo, los compuestos de la presente invención mantienen una alta actividad sobre el receptor de FXR, en un ensayo bioquímico y en un ensayo celular. Más específicamente, los compuestos de la presente invención con una conformación *cis* de los dos sustituyentes de oxígeno en el resto Q de alquilo cíclico central tienen una mayor actividad sobre el receptor FXR receptor que la que tiene una conformación *trans*.

5 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la siguiente Fórmula (1), un enantiómero, diastereómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₆-R⁷, -O-alquilen C₀₋₆-R⁷, -alquilen C₀₋₆-CN, -alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-C₃, 10-cicloalquilo, O-alquilen C₁₋₆-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-C₃₋₁₀-heterocicloalquilo,

en el que alquilen, cicloalquilo, el 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, -haloalquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, -alquilo O-C₁₋₃ y O-haloalquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₈, -alquilen C₀₋₆-heterocicloalquilo-C₃₋₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en la que alquilo, alquilen, 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, -haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-haloalquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;

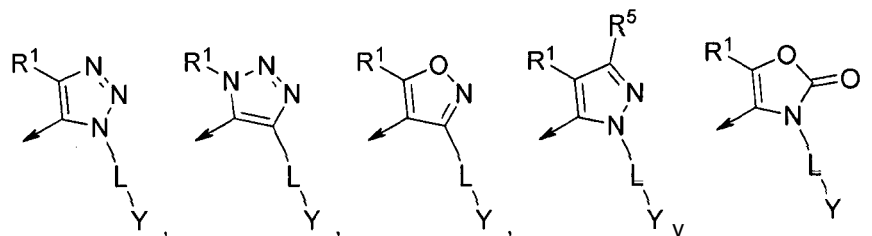
R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆;

o R⁷ y R⁸, cuando tomados junto con el átomo de 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 el que el anillo está sin sustituir o sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

A es un arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, C₅₋₆-heterocicloalquilo y halo-C₃₋₆-cicloalquilo;

Q es un anillo de cicloalquilo C₃₋₁₀, o un anillo de cicloalquilo C₅₋₁₀ de tipo puente en el que el sustituyente -O-CH₂-Z no es directamente adyacente al sustituyente A, en el que cuando Q es un sistema de anillo bicíclico o multicíclico, un átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido por un oxígeno, SO_x o NR⁷;

Z se selecciona entre



en la que

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

Y se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, C₄₋₈-cicloalquilo, o C₄₋₈-heterocicloalquilo, en el que fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, 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, fluoroalquilo C₁₋₃, OH, -alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo C₃₋₆;

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

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluorociclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃ 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;

x se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) para su uso como un medicamento.

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

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

En una realización preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la enfermedad mediada por FXR se selecciona entre dolencias crónicas intrahepáticas o algunas formas de dolencias extrahepáticas colestáticas; fibrosis hepática; trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos del hígado; cirrosis hepática; esteatosis hepática y síndromes asociados, efectos colestáticos o fibróticos que se asocian 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); insuficiencia hepática aguda; y/o enfermedades inflamatorias del intestino.

En una realización igualmente preferida junto 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 más preferida junto 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 junto 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 junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁷ en la Fórmula (1) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo -C₁₋₆ y alquilen C₁₋₆-R⁹ en donde R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H.

En una realización preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁸ en la Fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo-C₁₋₆.

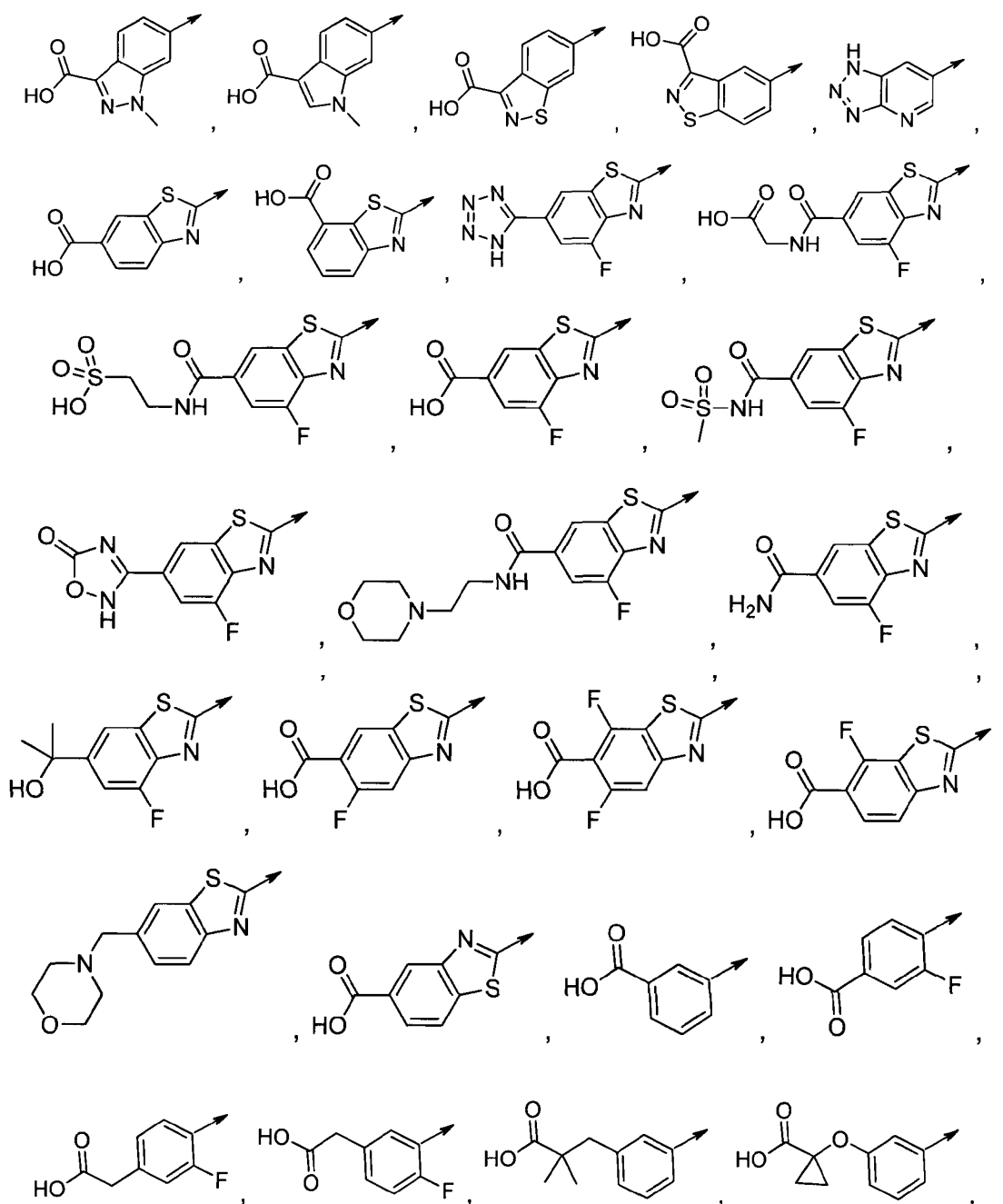
En una realización igualmente preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, furanilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoimidazolilo, en el que A puede estar sin sustituir o

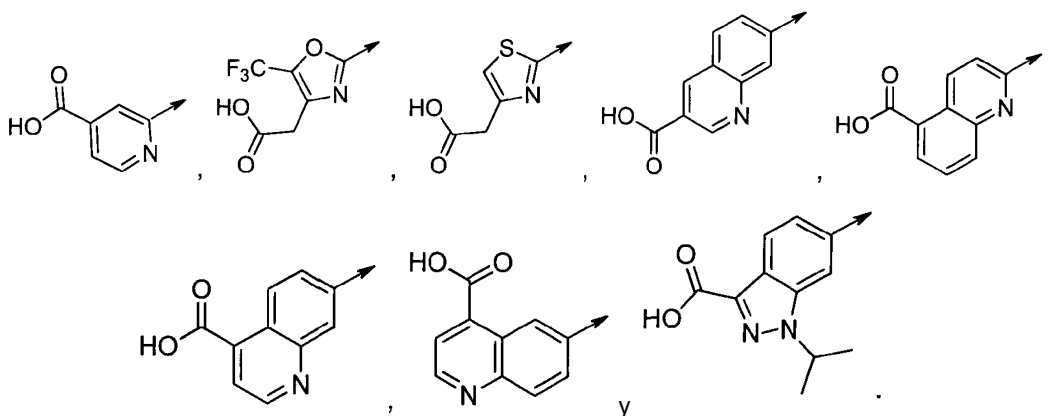
sustituido como se ha definido anteriormente.

En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, quinolilo, en el que A puede estar sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente.

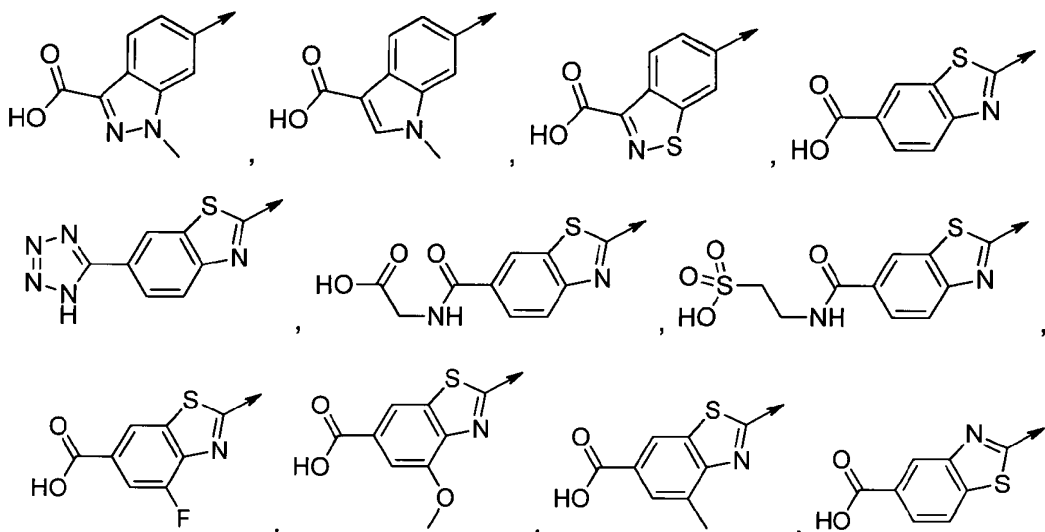
En otra realización preferida, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, quinolilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y halocicloalquilo-C₃₋₆.

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

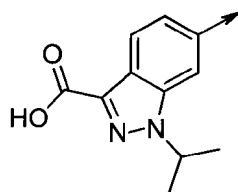




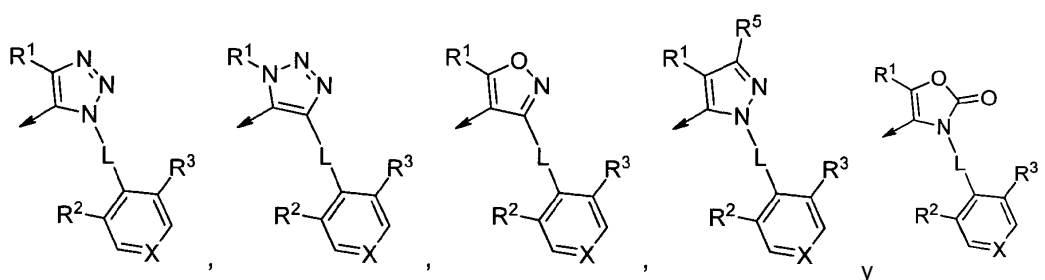
5 En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R-A se selecciona entre



15 y



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



en la que

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

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

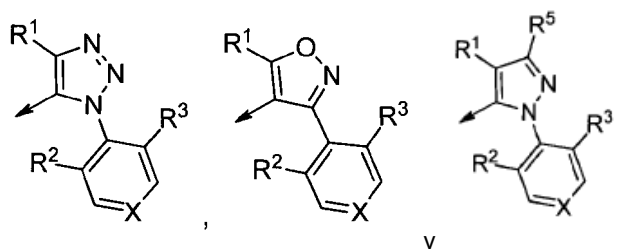
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄ y -cicloalquilo C₃₋₆, en el que -alquilo C₁₋₃ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo, en el que -alcoxi C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃, y -cicloalquilo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

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluorociclopropilo; y

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

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

20



en la que X, R¹, R², R³ y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

25 En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO; incluso la X más preferida se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO.

30 En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, CF₃, CHF₂, isopropilo y ciclopropilo, en el que isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo; de forma incluso más preferida, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo y ciclopropilo, en el que isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo.

35 En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, -OCHF₂ y -OCF₃.

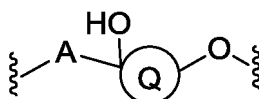
En una realización adicional más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃:

40

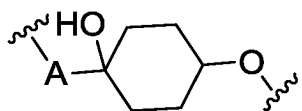
En una realización preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃; más preferentemente, R⁵ es hidrógeno.

En una realización preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,

45

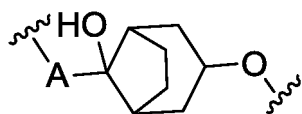


en la Fórmula (1) se selecciona entre

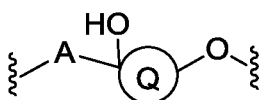


50

y

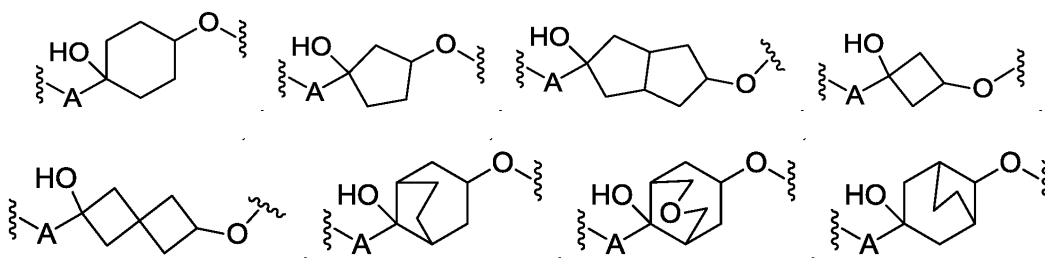


5 En una realización más preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,

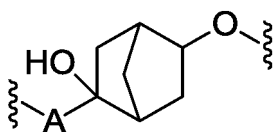


en la Fórmula (1) se selecciona entre

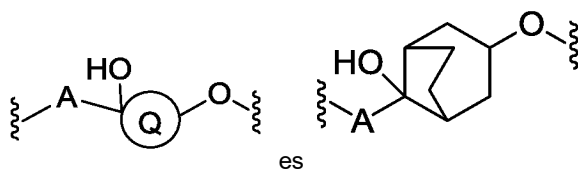
10



15 , o

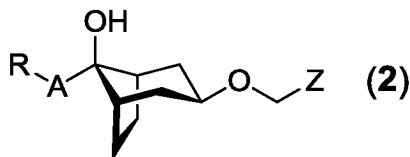


20 cada uno opcionalmente sustituido con R⁴; de forma incluso más preferida



es

25 En una realización preferida adicional, el compuesto de la presente invención está de acuerdo con la Fórmula (2)



en la que

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

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

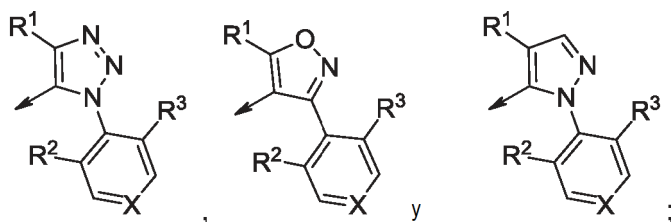
ilo y $\text{SO}_2\text{NHCOR}^7$, en la que

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} y -alquilen C_{1-6} - R^9 ;

5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ; y

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en COOH , OH y SO_3H ;

10 Z se selecciona entre



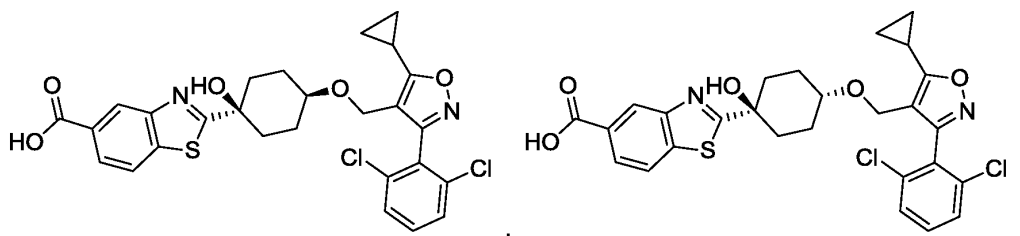
X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;

15 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, isopropilo y ciclopropilo, en el que isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidróxido;

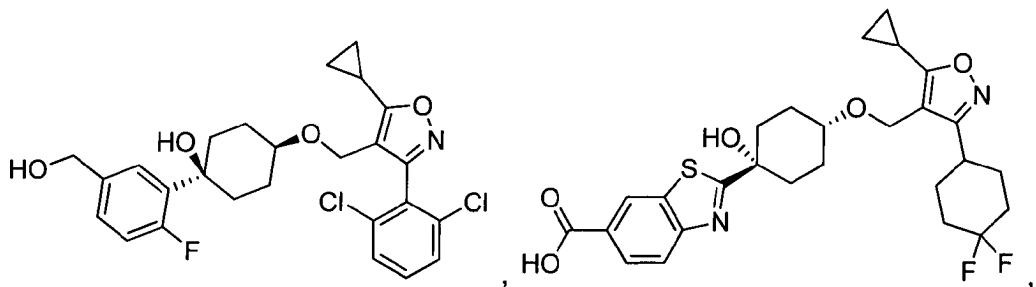
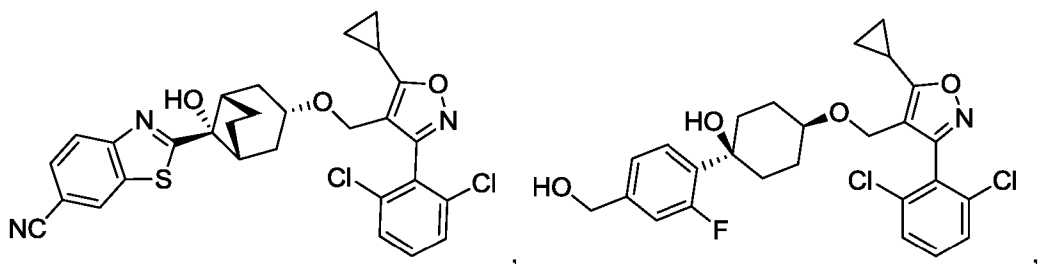
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 y OCF_3 ; y

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$.

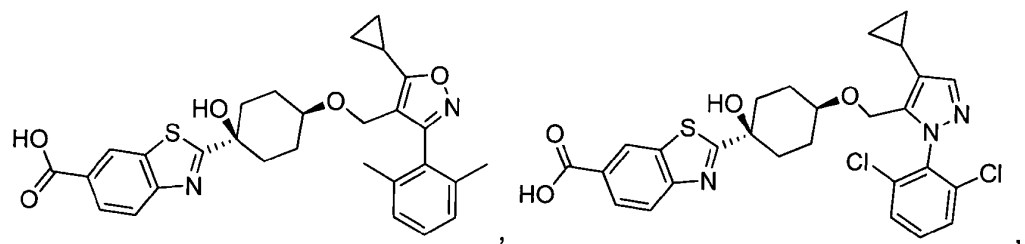
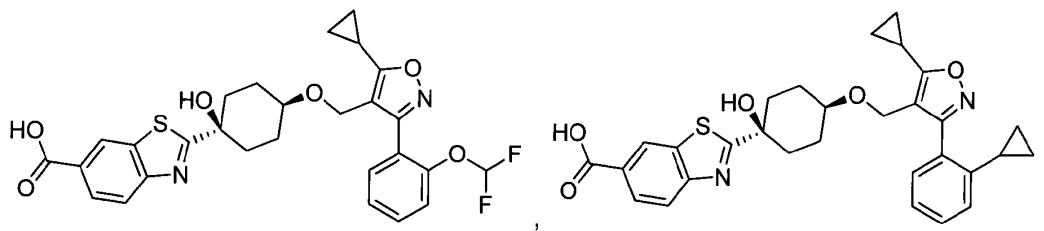
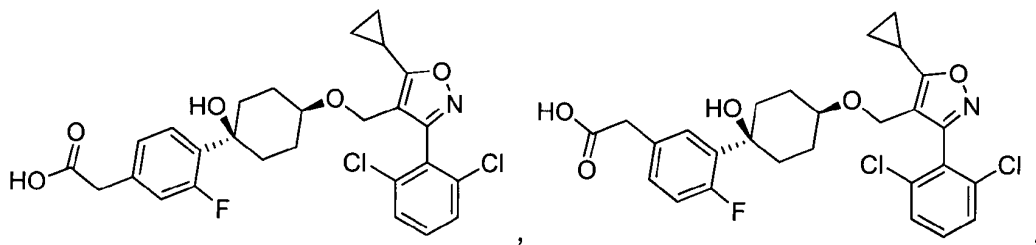
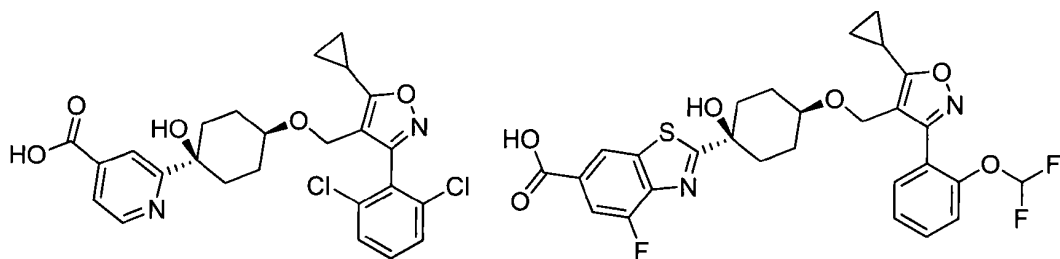
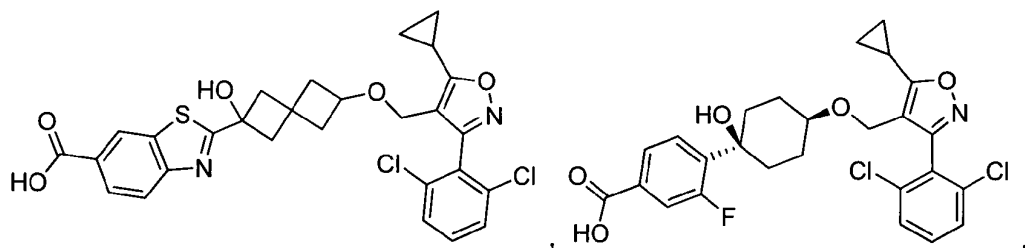
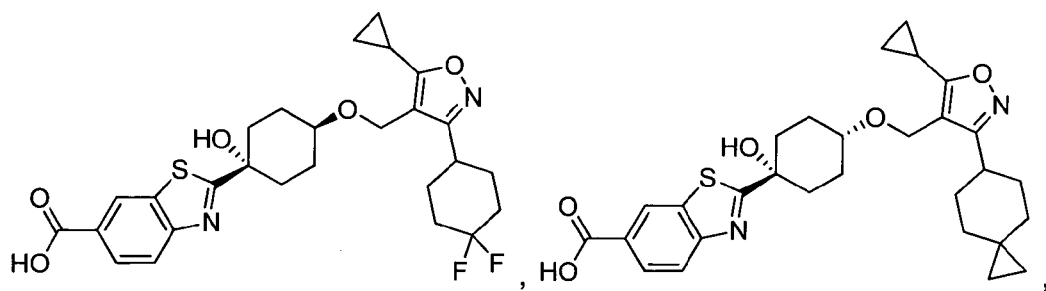
En una realización preferida junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

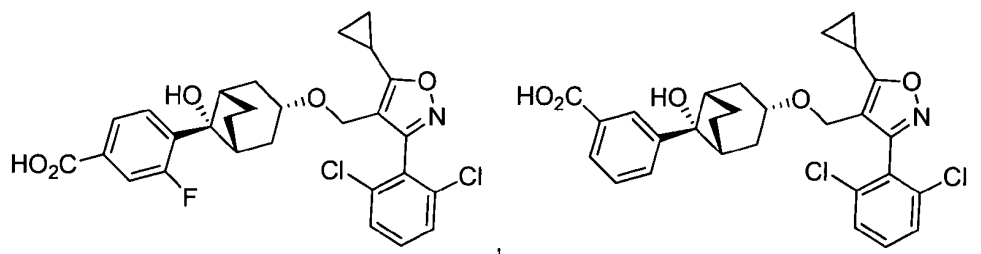
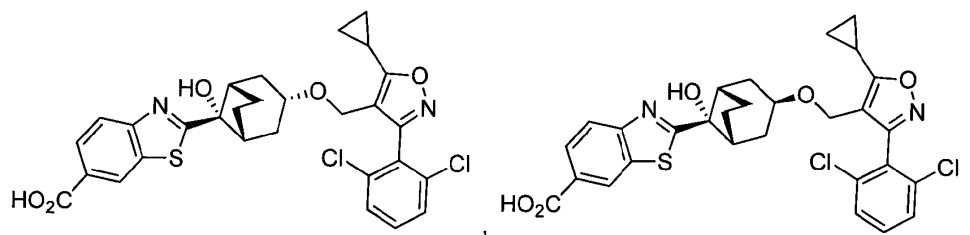
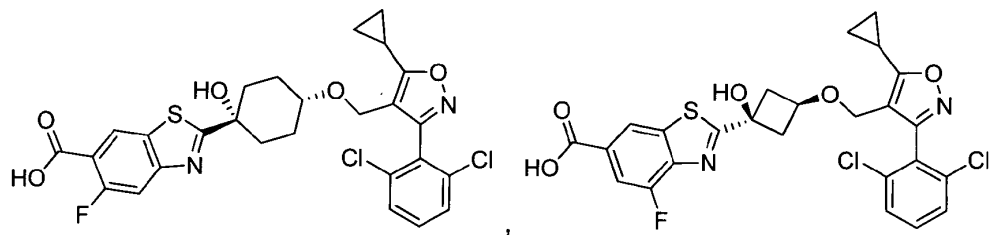
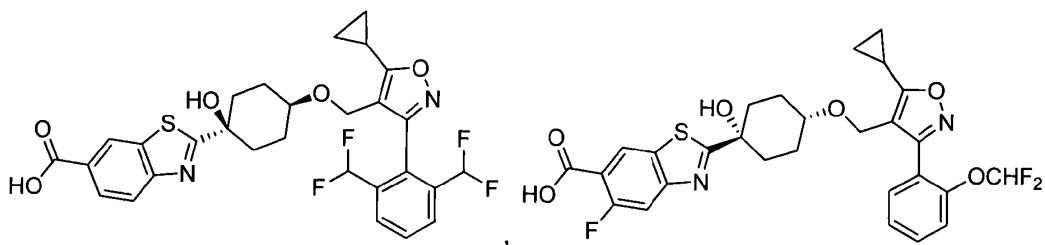
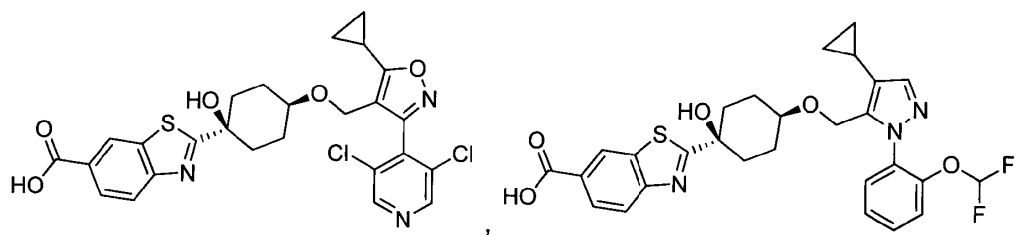
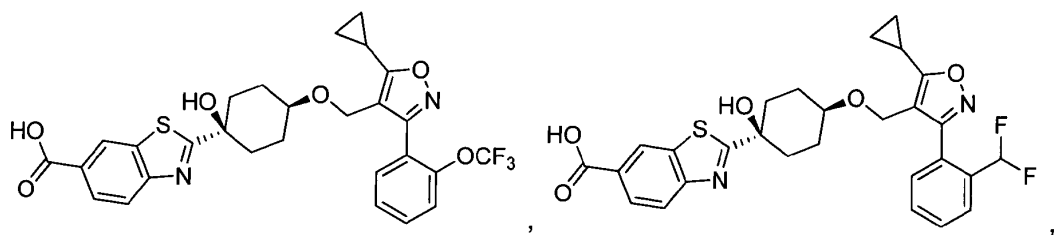


25



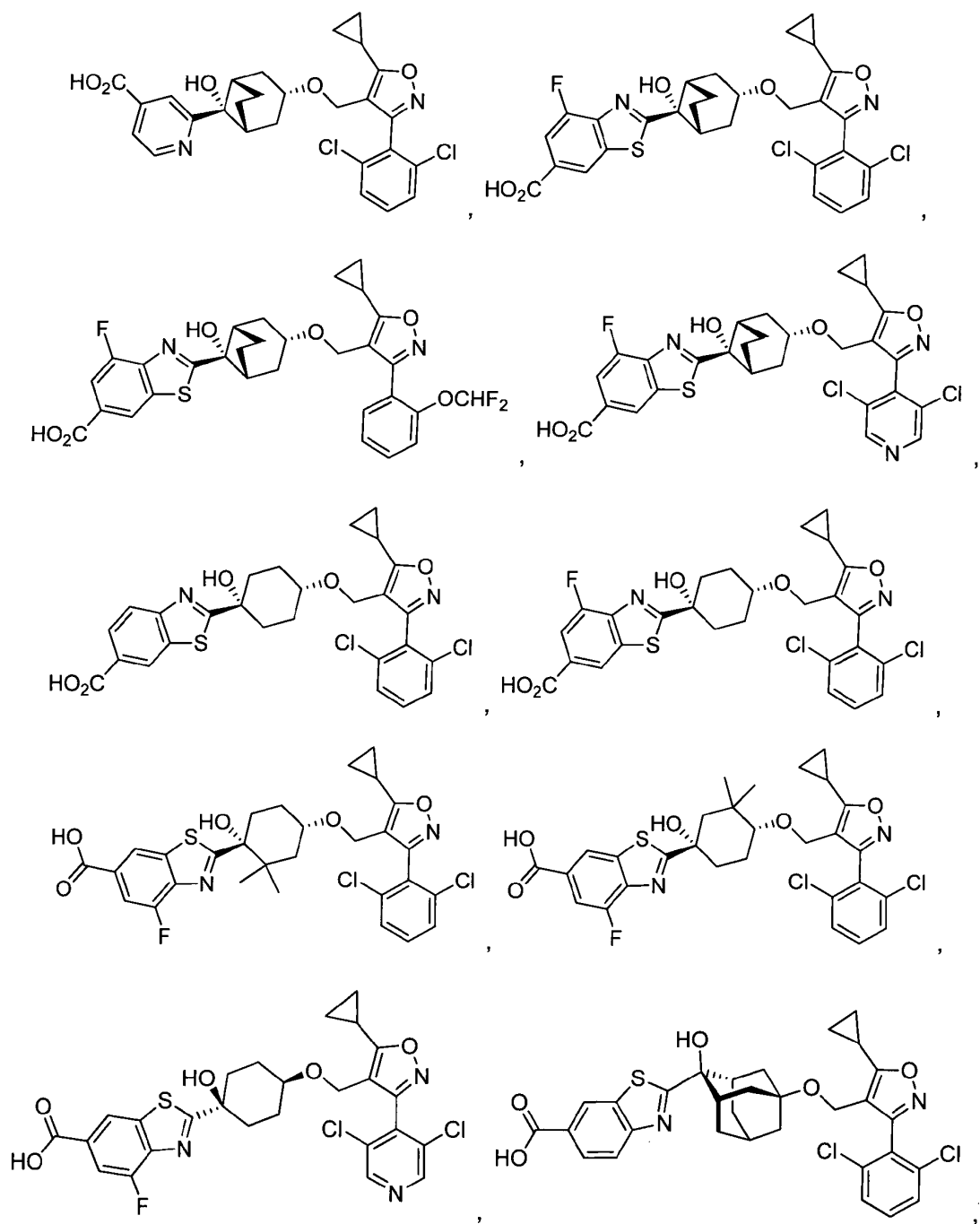
30





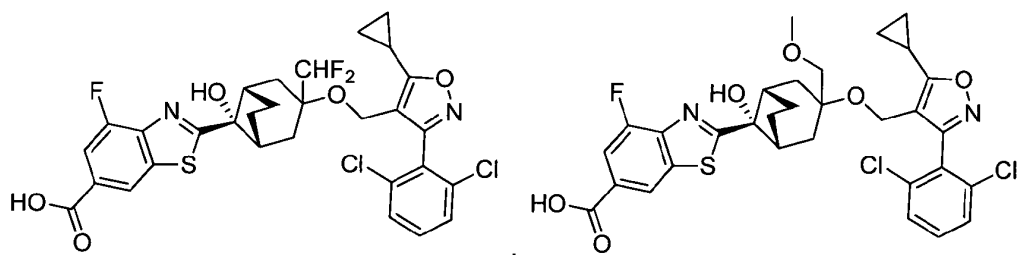
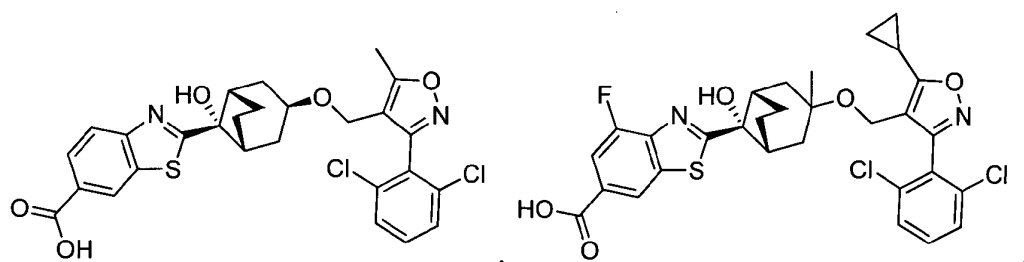
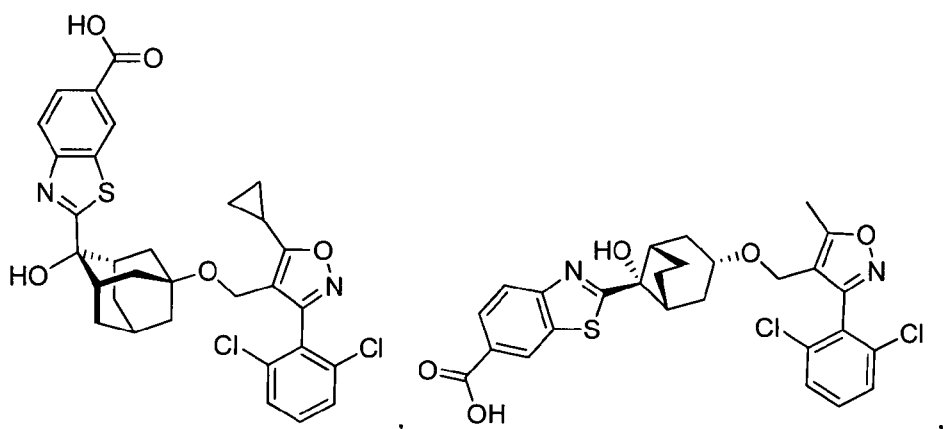
5

10

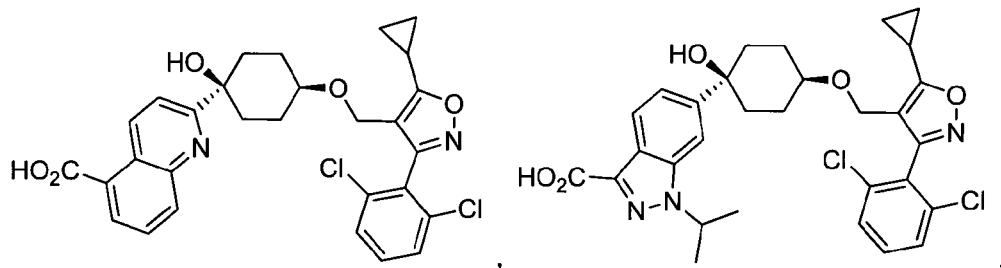
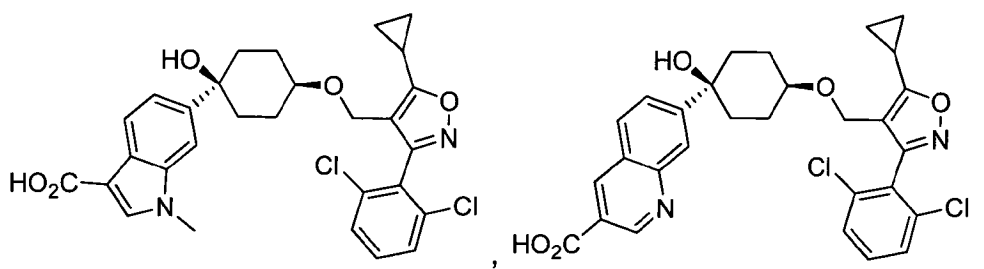


5

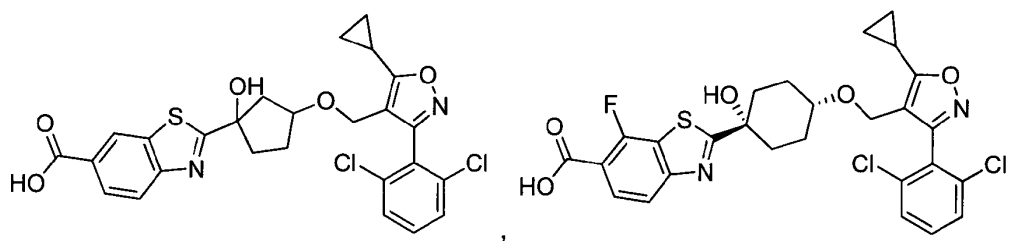
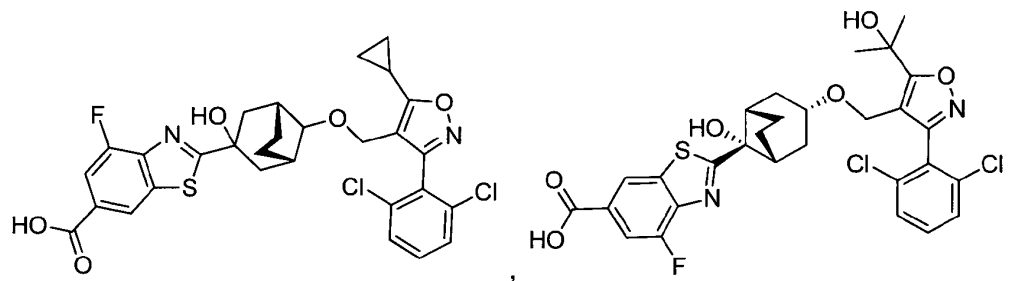
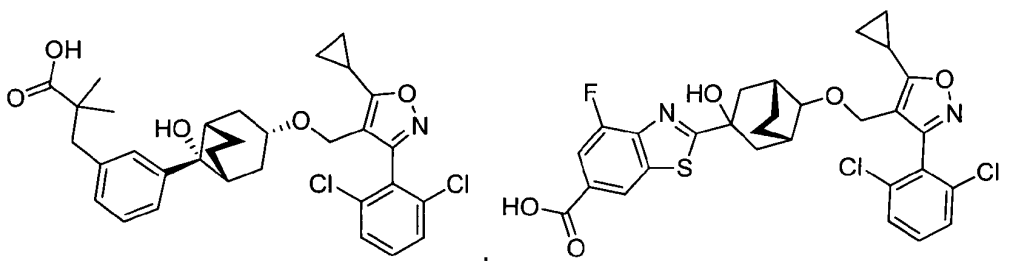
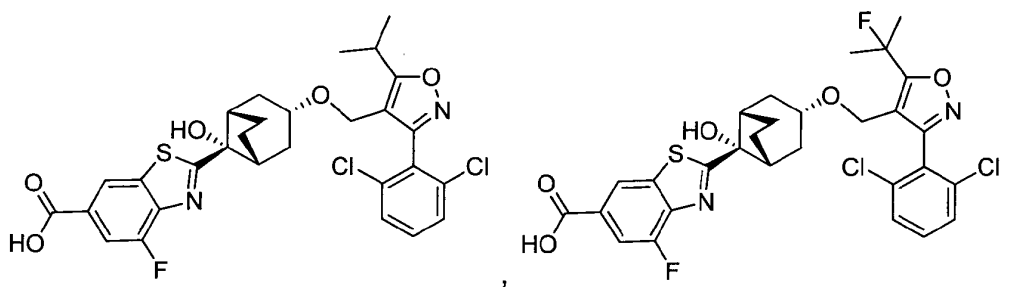
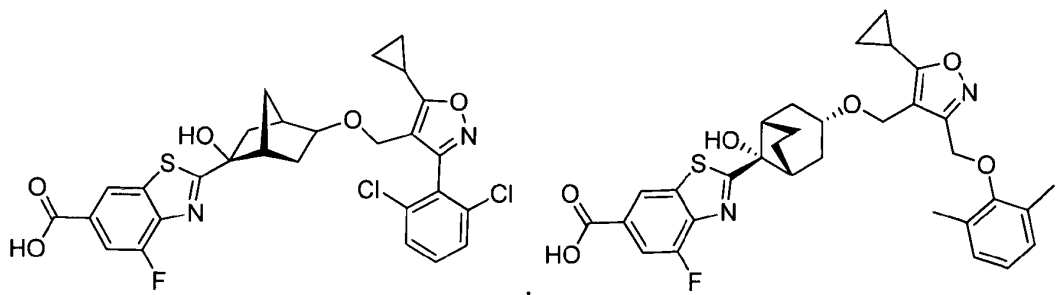
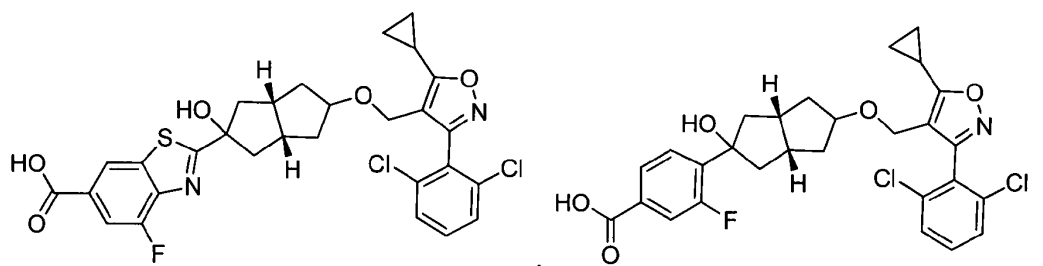
10



5

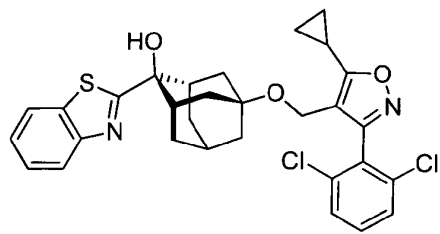
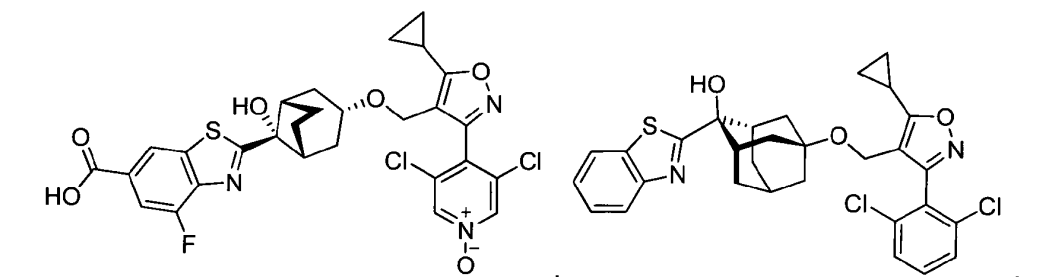
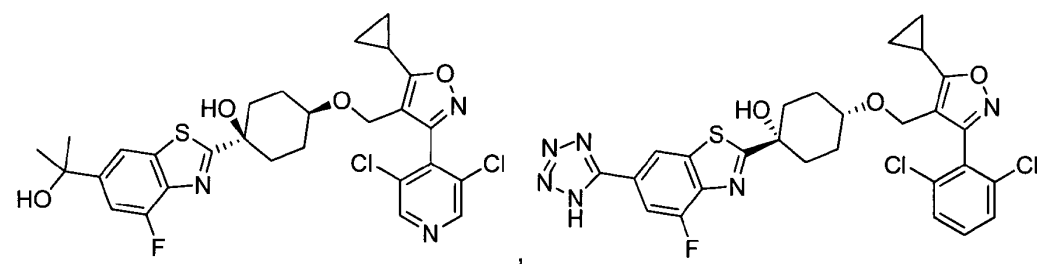
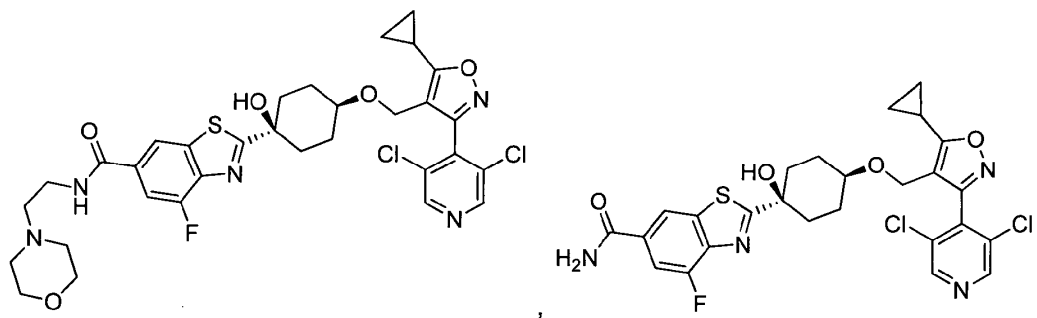
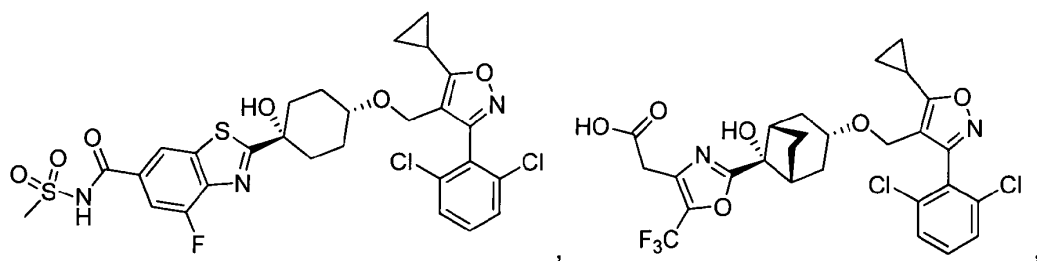
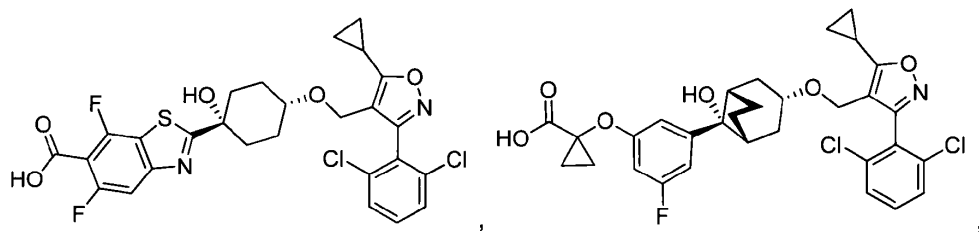


10



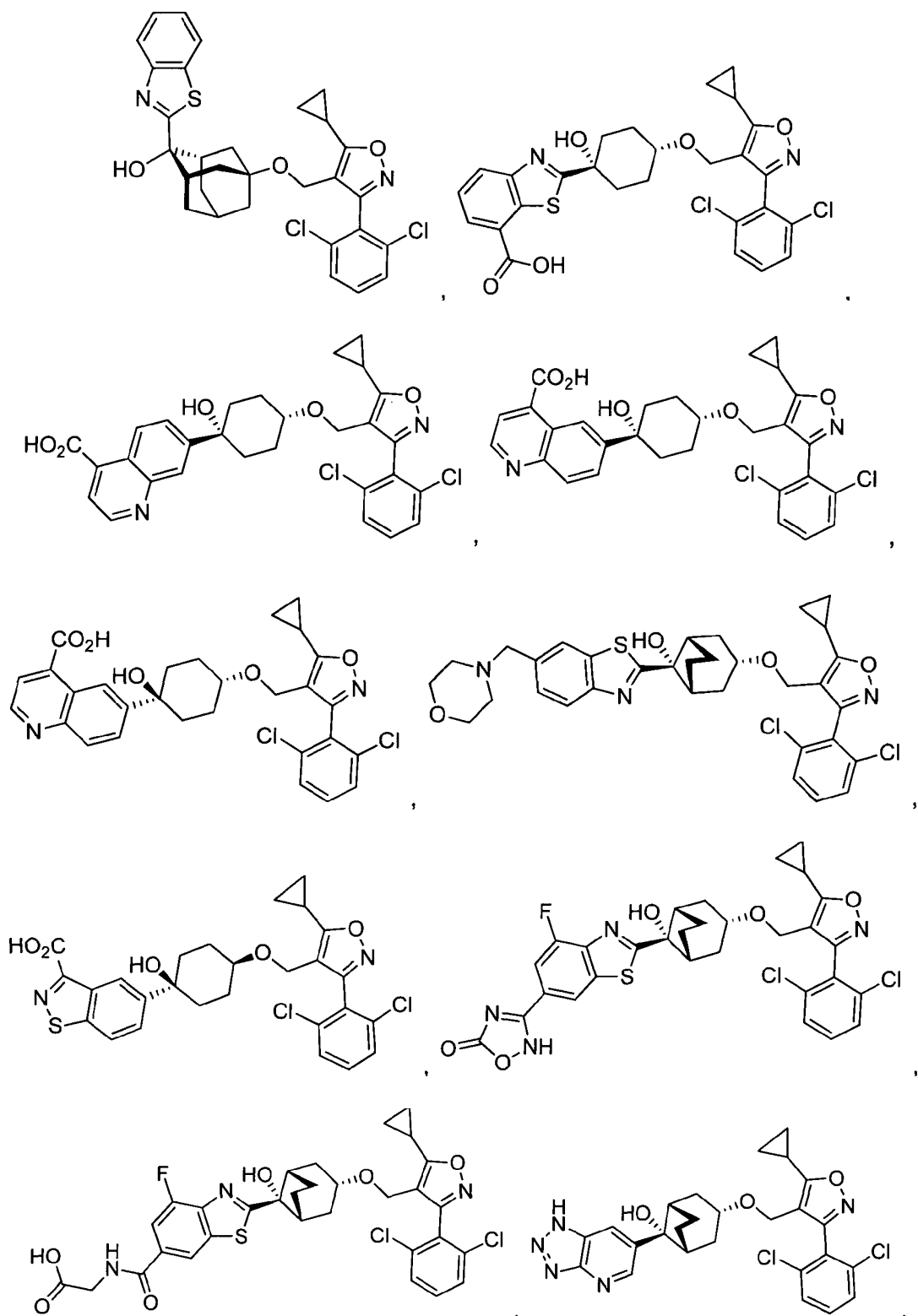
5

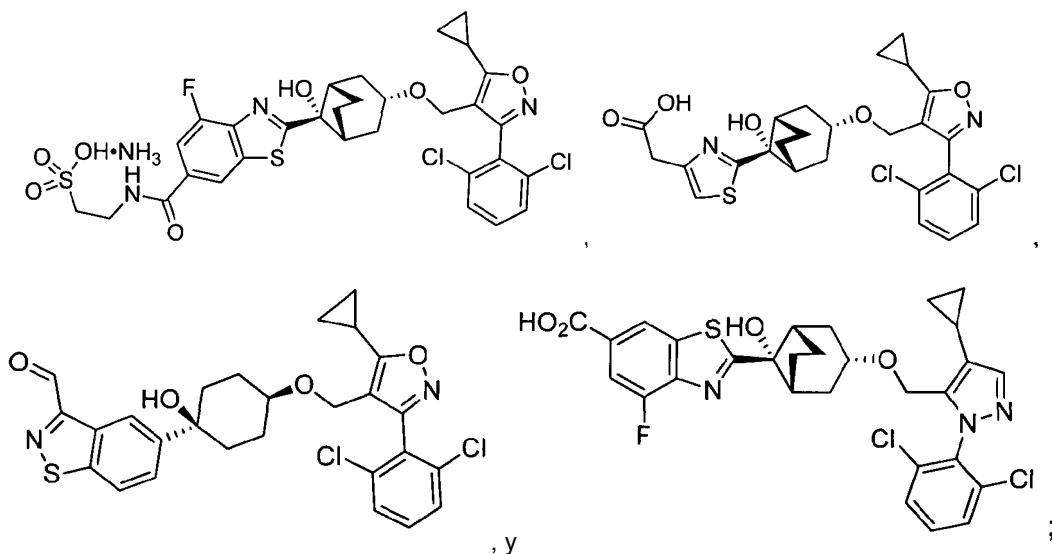
10



5

10





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

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

10 El término "haloalquilo-C₁₋₆" significa que uno o más átomos de hidrógeno en la cadena de alquilo están sustituidos por un halógeno. Un ejemplo preferido del mismo es CF₃.

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

20 "-Alquino 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. Los ejemplos del mismo incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo o 3-hexinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen etinilo y propinilo.

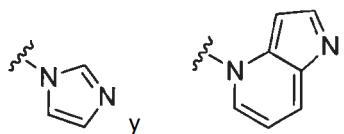
25 Un "-alquileo C₀₋₆" significa que el grupo es divalente y conecta el resto unido con la parte restante de la molécula. Además, en el contexto de la presente invención, "-Alquileo C₀" pretende representar un enlace.

30 Un grupo "-cicloalquilo C₄₋₁₀" significa un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o espirocíclico que comprende 4 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos carbocíclicos en forma de puente comprenden dos o más sistemas de anillos que comparten átomos de cabeza de puente no adyacentes en el anillo. 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.

35 Un grupo "-heterocicloalquilo C₃₋₁₀" significa un anillo de carbono monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que 1, 2 o 3 átomos de carbono están sustituidos por 1, 2 o 3 heteroátomos, respectivamente, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre N, O, S, SO y SO₂. Los ejemplos del mismo incluyen epoxidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinil tetrahidropirano, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 4-quinuclidinilo, 1,4-dihidropiridinilo y 3,6-dihidro-2H-tiopianilo. El grupo -heterocicloalquilo C₃₋₁₀ puede conectarse con la parte restante de la molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno.

40 Un sistema de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (en la solicitud se denomina también 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. Esto significa además un sistema de anillo bicíclico en el que el(los) heteroátomo(s) puede estar presente en uno o ambos anillo incluyendo los átomos cabeza de puente. Los ejemplos del mismo incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, indolilo, indolizinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo. El átomo de nitrógeno o azufre del sistema de heteroarilo puede también oxidarse opcionalmente en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Si no se indica de otra manera, el sistema de heteroarilo puede conectarse mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de heterociclos

unidos a Nson



- 5 Un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros (en la solicitud se denomina también arilo) significa un ciclo de carbono aromático tal como fenilo o naftalenilo.

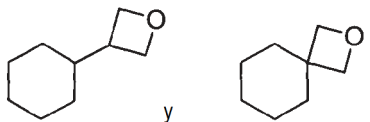
El término "N-óxido" representa compuestos, donde el nitrógeno en el sistema heteroaromático (preferentemente piridinilo) está oxidado. Dichos compuestos pueden obtenerse de una manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención (tal como en un grupo piridinilo) con H_2O_2 o un perácido en un disolvente inerte.

El halógeno se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo, más preferiblemente flúor o cloro y lo más preferible flúor.

- 15 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:



- 20 un grupo -cicloalquilo C_{3-10} significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, espirocíclico o multicíclico saturado o parcialmente insaturado, que comprende 5 a 10 átomos de carbono. Un grupo -heterocicloalquilo C_{3-10} a una cadena lineal o espirocíclica, por ejemplo cuando un ciclohexano está sustituido con el grupo heterocicloalquilo oxetano, son posibles las siguientes estructuras:



- 25 La persona experta apreciará que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus requerimientos de valencia u otros motivos, no se pueden usar para sustituir un grupo concreto, se pretende que la lista se lea con el conocimiento de la persona experta e incluya solo aquellos miembros de la lista que sean adecuados para sustituir el grupo concreto.

- Los compuestos de la presente divulgación 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 mediante una reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en una condición fisiológica en el cuerpo vivo, por ejemplo, mediante oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada una de las cuales se realiza enzimáticamente. Los ejemplos del profármaco son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención se acila, alquila o fosforila para formar, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en el que el grupo hidroxilo se acila, alquila, fosforila o convierte en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en el que 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 los compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención, por ejemplo, se convierte en un alquilo, arilo, colina, amino, aciloximetiléster, linoleniléster.

- 45 En el hígado humano, las UDP-glucuronosiltransferasas actúan sobre determinados compuestos que tienen grupos amino, carbamilo, tio (sulfhidrilo) o hidroxilo para conjugar el ácido uridina difosfato- α -D-glucurónico a través de enlaces glicosido, 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 (β -D)glucurónidos.

- 50 Los metabolitos de los compuestos de la presente invención están también comprendidos en el alcance de la presente divulgación.

Una Etapa 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.

5 donde se puede producir el tautomerismo, del tipo, por ejemplo del ceto-enol tautomerismo, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, similares, por ejemplo a la forma ceto y enol, están comprendidas en el alcance de la invención así como sus mezclas en cualquier relación. lo mismo se aplica a los estereoisómeros, del tipo, por ejemplo, de los enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares.

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

Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, con separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del resto 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. Otro modo de obtener enantiómeros puros a partir de mezclas racémicas usaría la cristalización enantioselectiva con contraiones quirales.

20 Los compuestos de la presente invención can estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. 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 el caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos
25 pueden estar presentes en estos grupos y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Algunos ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas 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, pueden estar presentes y pueden utilizarse 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 sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico y otros ácidos conocidos por 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 betaínas (iones híbridos). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos personalizados que son conocidos igualmente por la personas expertas en la materia, por ejemplo, poniendo en contacto estos con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes 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 aquellos que incluyen agua solvatada, o solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes, en particular etanol.

50 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable or solvato de la misma como principio activo junto con un transportados 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 premezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

60 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.

65 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.

- 5 Como resultado, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (1) que se une a FXR y actúa como agonistas o moduladores de FXR.

La invención también se refiere a dichos compuestos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y/o dolencias a través de la unión de dicho receptor nuclear por 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 profilaxis de enfermedades y/o dolencias a través de la unión de dicho receptor nuclear por dichos compuestos. Específicamente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula (1) en la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de dolencias crónicas intrahepáticas o algunas formas de dolencias extrahepáticas colestáticas, 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 la 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 parásitos, 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 a cirrosis inducida por alcohol o con formas de la hepatitis transmitidas por virus.

- 30 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).

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 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 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, 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, 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

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 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. Además, Adicionalmente a los 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 la Metaloproteinasa 2 de matriz que resuelve el depósito de colágeno en las células estrelladas hepáticas y la posterior reducción del ARNm del colágeno alfa y del ARNm del factor beta transformante del crecimiento (TGF-beta) mRNA que son ambos factores profibróticos por los 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 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 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 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 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 profilaxis y/o el tratamiento de trastornos 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 a 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 crecimiento del hígado y la mejora de los efectos secundarios asociados a 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. Además, 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) 66ª 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 también se refiere a un compuesto de Fórmula (1) o a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de las dolencias gastrointestinales con una captación reducida de grasa dietética y de vitaminas dietéticas solubles en grasa que pueden superarse mediante niveles intestinales aumentados 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 profilaxis 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.

5 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).

10 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.

15 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.

20 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
25 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.

30 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 su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con las 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
35 puede reducir las respuestas inflamatorias.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad y trastornos asociados tales como síndrome metabólico (dolencias combinadas de dislipidemias, diabetes e índice de masa corporal anómalamente alto) que puede superarse mediante la disminución
40 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
45 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 la 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
50 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
60 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
65

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 algínico; 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 contracationes 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 preferentemente 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.

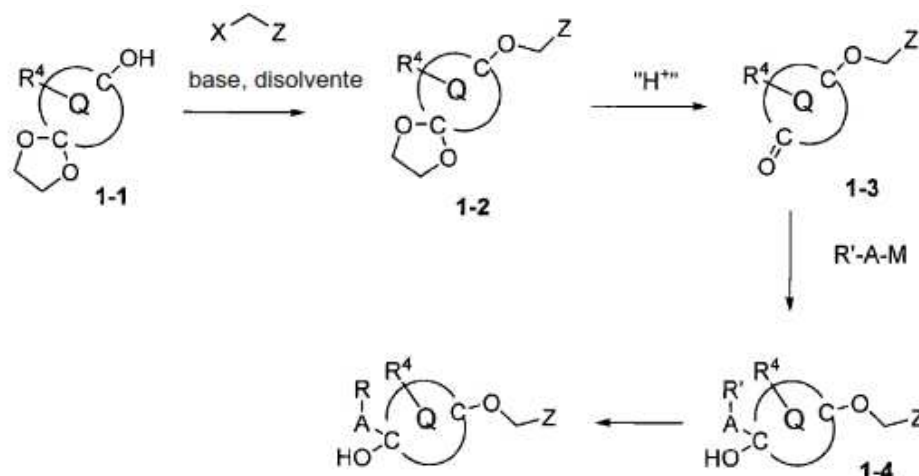
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, 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 libre 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, aislado de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición 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.

Esquemas generales

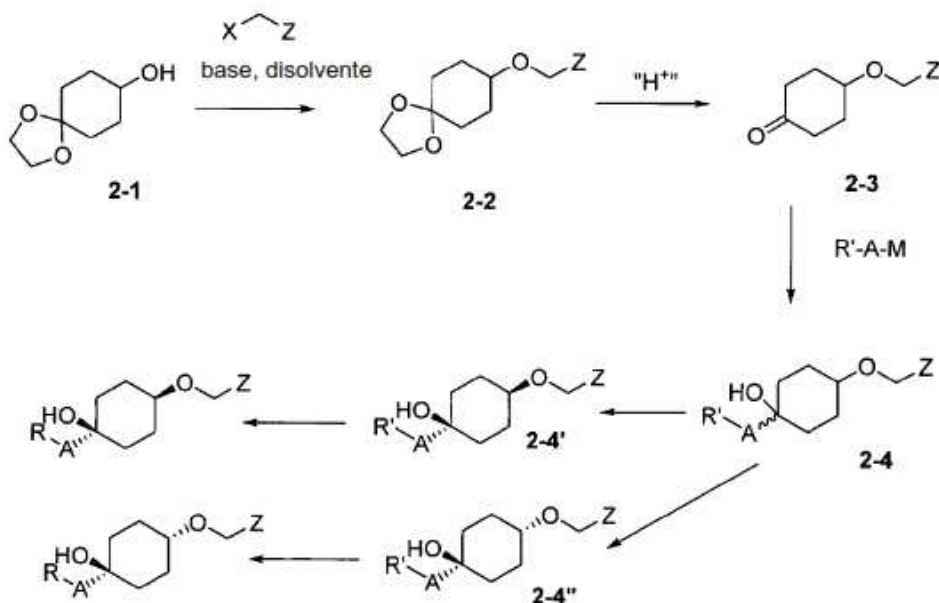
Los compuestos de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los Esquemas 1 a 3. Un anillo Q alicíclico que contiene una funcionalidad cetol y un grupo hidroxilo (**1-1**) se puede alquilar con clorometil o bromometil heteroaromáticos XCH_2Z en presencia de una base fuerte en disolventes adecuados a temperaturas adecuadas para proporcionar los intermedios **1-2**. La funcionalidad cetol de **1-2** se puede desproteger en condiciones ácidas para formar una cetona **1-3**. Los intermedios **1-3** pueden añadir compuestos aromáticos o heteroaromáticos metalados para formar intermedios que contienen hidroxilo **1-4**, que se pueden transformar adicionalmente en el sustituyente R' para dar los compuestos de la presente invención.



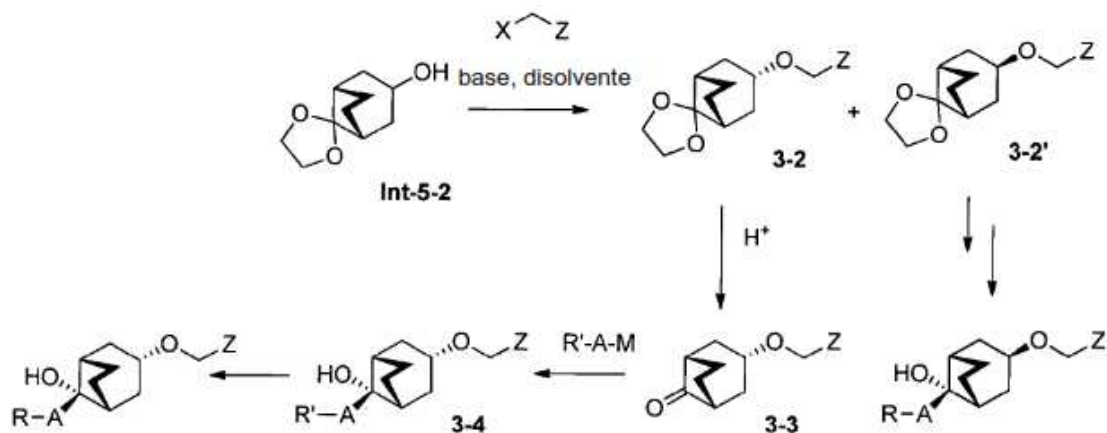
Esquema 1

De forma más precisa, como se representa gráficamente en el Esquema 2, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**2-1**) se puede alquilar con clorometil o bromometil heteroaromáticos XCH_2Z en presencia de una base fuerte en disolventes

adecuados a temperaturas adecuadas para dar los intermedios **2-2**. Después de desprotección en condiciones ácidas, se forman los derivados de ciclohexanona **2-3**. Los intermedios **2-3** pueden añadir compuestos aromáticos o heteroaromáticos metalados para formar intermedios que contienen ciclohexilderivados **2-4**, que se pueden separar en los dos isómeros individuales **2-4'** y **2-4''** con los dos sustituyentes oxígeno en el anillo de ciclohexilo *cis* o *trans* entre sí. Cada uno de los intermedios **2-4'** y **2-4''** se puede transformar adicionalmente en el sustituyente R' para dar los compuestos de la presente invención.



En el Esquema 3 se representa gráficamente el esquema de síntesis general de un elemento enlazador bicíclico Q. El alcohol bicíclico **Int-5-2**, que es una mezcla de los isómeros exo y endo se puede alquilar con clorometil o bromometil heteroaromáticos XCH_2Z en presencia de una base fuerte en disolventes adecuados a temperaturas adecuadas para dar los intermedios **3-2** y **3-2'** que se pueden separar mediante procedimientos convencionales como por ejemplo cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con eluyentes adecuados. Los cetales cíclicos **3-2** se pueden desproteger en condiciones ácidas para proporcionar cetonas bicíclicas **3-3** que experimentan la adición de aromáticos o heteroaromáticos metalados para formar intermedios que contienen hidroxilo **3-4**. Estos se pueden transformar adicionalmente en el sustituyente R' para dar los compuestos de la presente invención mediante reacciones convencionales conocidas de las personas expertas en la técnica. Los endoisómeros **3-2'** proporcionan los correspondientes compuestos finales endoisoméricos de la presente invención, siguiendo las mismas transformaciones que se han representado gráficamente para el isómero exo **3-2** en el Esquema 3.

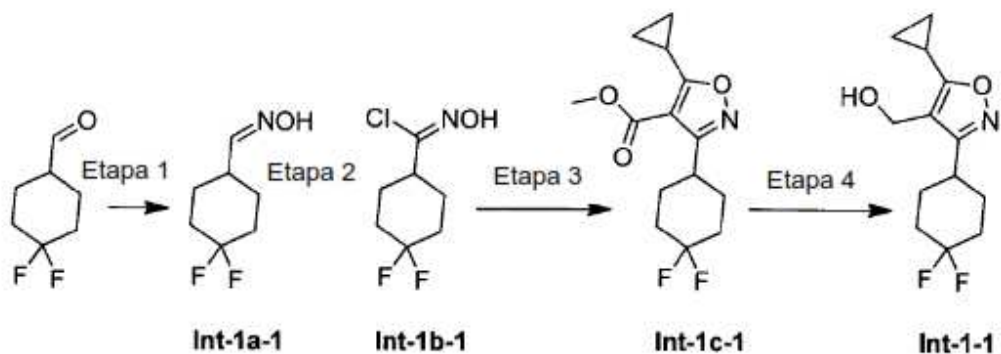


Lista de abreviaturas

DMF	dimetilformamida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
DCM	diclorometano
THF	tetrahidrofurano
PE	éter de petróleo
DMSO	dimetilsulfóxido
IBX	ácido o-yodoxibenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
p-TsOH	ácido p-toluenosulfónico
TEA	triethylamina
MsCl	cloruro de mesilo
TFA	ácido trifluoroacético
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DAST	fluoruro de (dimetilamino)azufre
TLC	cromatografía en capa fina
MeCN	acetonitrilo
m-CPBA	ácido m-cloroperbenzoico
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TFAA	anhídrido trifluoroacético
ACN	acetonitrilo
TMS	trimetilsililo
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxilo, radical libre
PCC	perclorato 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

Intermedio Int-1-1: (5-Ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metanol

5



10 **Etapa 1:** A una solución de 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído (7,0 g, 47,3 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió una mezcla de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,9 g, 56,7 mmol) y Na_2CO_3 (6,0 g, 56,7 mmol) en agua (18 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído oxima **Int-1a-1**.

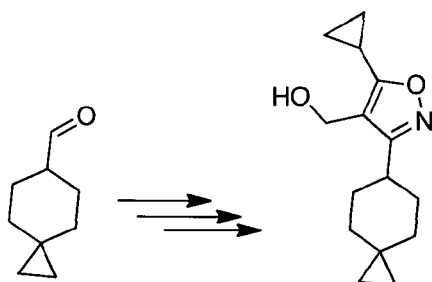
15 **Etapa 2:** A una solución de 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído oxima **Int-1a-1** (1,0 g, 6,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NCS (1,0 g, 7,4 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron para dar cloruro de 4,4-difluoro-*N*-hidroxyciclohexanocarboximidoilo **Int-1 b-1**, que se usó sin purificación adicional.

20 **Etapa 3:** A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (1,3 g, 9,3 mmol) en THF (60 ml) se añadió Et_3N (6,3 g 62 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min, a continuación se añadió cloruro de 4,4-difluoro-*N*-hidroxyciclohexanocarboximidoilo **Int-1 b-1** en THF gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta, se evaporó y el residuo se repartió con agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 10:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1c-1**.

25

Etapa 4: A una solución de 5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1c-1** (3,9 g, 13,7 mmol) en THF (39 ml) se añadió LiAlH_4 (27,4 ml, 27,4 mmol, 1M en THF) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min, a continuación agua (1 ml), NaOH al 10 % (2 ml) y agua (3 ml) se añadieron posteriormente. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 2:1) para dar (5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-1**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,58 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 7H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 258,2 (M+H)⁺.

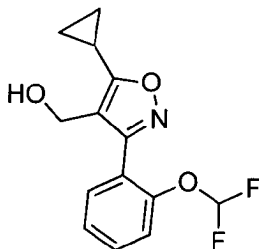
Intermedio Int-1-2: (5-Ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metanol



Int-1-2

Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-1-1** (etapa 1 a etapa 4) partiendo de espiro[2.5]octano-6-carbaldehído la síntesis proporcionó (5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-2**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 6H), 0,31-0,28 (m, 2H), 0,22-0,20 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 248,3 (M+H)⁺.

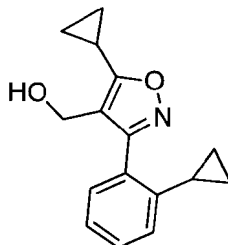
Intermedio Int-1-3: (5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol



Int-1-3

El Intermedio **Int-1-3** se sintetizó como se describe en el documento WO2012/087519.

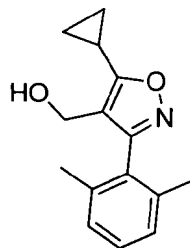
Intermedio Int-1-4: (5-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metanol



Int-1-4

El Intermedio **Int-1-4** se sintetizó como se describe en el documento WO2012/087519.

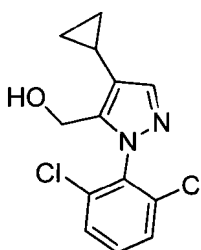
Intermedio Int-1-5: (5-Ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metanol



Int-1-5

5 El Intermedio **Int-1-5** se sintetizó como se describe en el documento WO2012/087519.

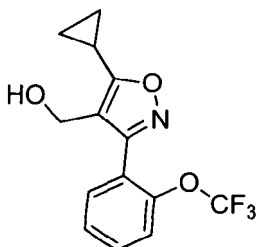
Intermedio Int-1-6: (4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol



Int-1-6

10 El Intermedio **Int-1-6** se sintetizó como se describe en el documento WO2009/012125.

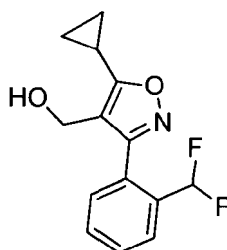
Intermedio Int-1-7: (5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol



Int-1-7

15 El Intermedio **Int-1-7** se sintetizó como se describe en el documento WO2012/087519.

Intermedio Int-1-8: (5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol

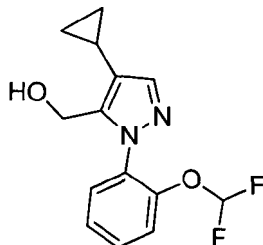


Int-1-8

20 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-1-1** (etapa 1 a etapa 4) partiendo de 2-(difluorometil)benzaldehído, se sintetizó el intermedio (5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-8**. RMN ¹H (500 MHz,

DMSO- d_6): δ 7,81-7,80 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 6,95 (t, J = 55 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,15-1,07 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 266,2 ($M+H$) $^+$.

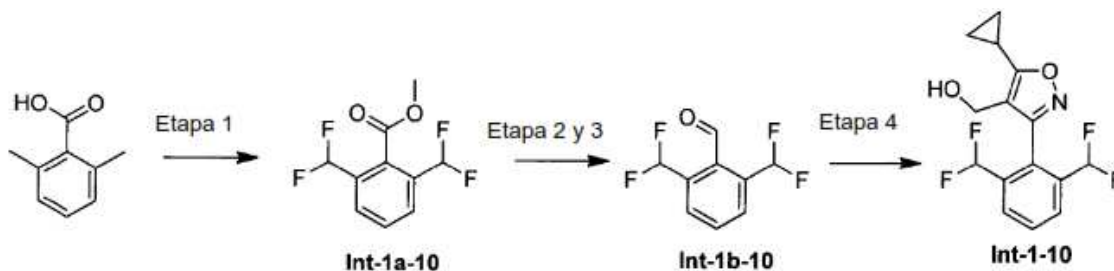
Intermedio Int-1-9: (4-Ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)metanol



Int-1-9

Análogamente a lo descrito en el documento WO2009/012125 para el intermedio (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol partiendo de (2-(difluorometoxi)fenil)hidrazina, se sintetizó el intermedio (4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)metanol **Int-1-9**.

Intermedio Int-1-10: (3-(2,6-Bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol

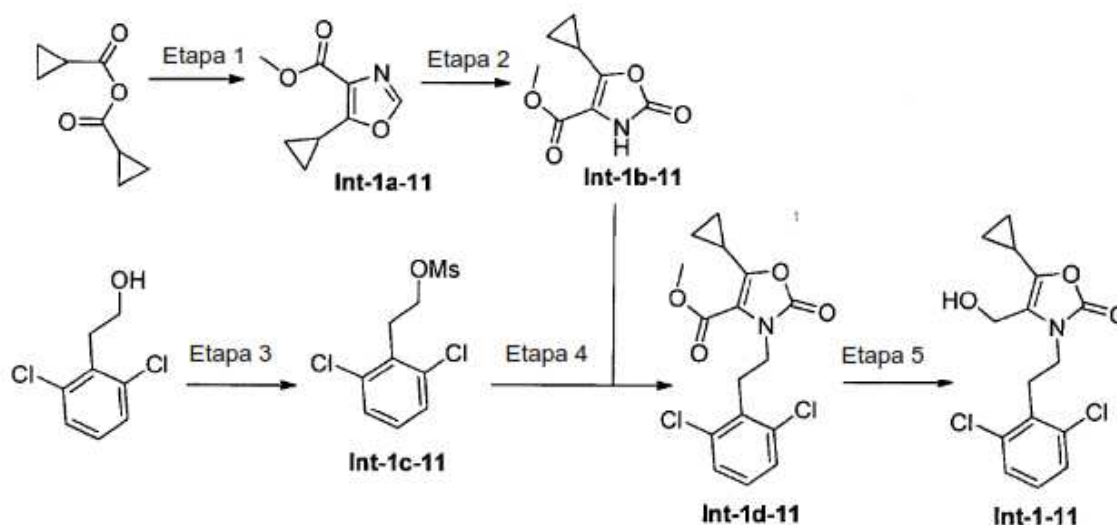


Etapa 1: Partiendo del ácido 2,6-dimetilbenzoico, el intermedio 2,6-bis(difluorometil)benzoato de metilo Int-1a-10 se preparó como se describe en el documento WO2007/144327.

Etapa 2: A una solución de 2,6-bis(difluorometil)benzoato **Int-1a-10** (51,3 g, 217 mmol) en THF (550 ml.) se añadió $LiAlH_4$ (1N, 430 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se inactivó con agua (16 ml), NaOH 1 N (32 ml) y después agua (48 ml). La mezcla se filtró y el filtrado en bruto se concentró para dar 2,6-bis(difluorometil)fenil)metanol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: Una solución de (2,6-bis(difluorometil)fenil)metanol (46,2 g, en bruto) e IBX (189 g, 666 mmol) en acetona (450 ml) se agitó a 50 °C durante una noche y después de la filtración, el filtrado se evaporó para dar 2,6-bis(difluorometil)benzaldehído **Int-1b-10** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-1-1** (etapa 1 a la etapa 4) partiendo de 2,6-bis(difluorometil)benzaldehído **Int-1b-10**, se sintetizó el intermedio (3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol **Int-1-10**. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 54,5 Hz, 2H), 5,02 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 316,1 ($M+H$) $^+$.

Intermedio Int-1-11: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-4-(hidroximetil)oxazol-2(3H)-ona

Etapa 1: A una solución de 2-isocianoacetato de metilo (72,7 g, 729 mmol) y DBU (111 g, 729 mmol) en THF (1 l) se añadió una solución de anhídrido ciclopropanocarboxílico (112 g, 729 mmol) en THF (100 ml) en porciones 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 **Int-1a-11**. 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).

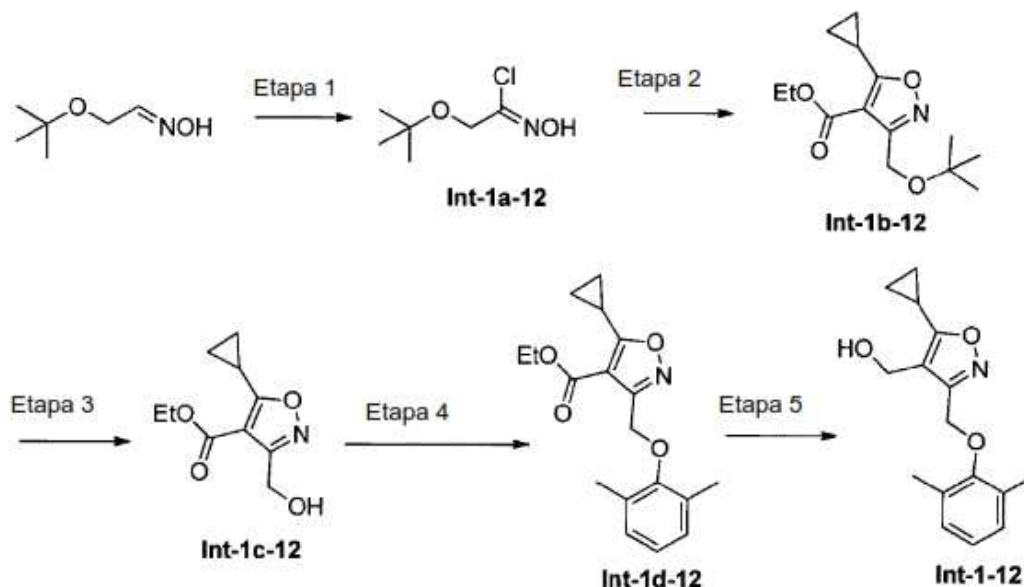
Etapa 2: Una solución de 5-ciclopropiloxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1 a-11** (36,4 g, 218 mmol) y TsOH H₂O (82,9 g, 436 mmol) en MeOH (600 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se trituro con Et₂O y se filtró para proporcionar el 2-amino-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (62,8 g, 191 mmol) en bruto que se disolvió en THF (1,5 l) and TEA (77,2 g, 764 mmol). A continuación 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 una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con Et₂O (3x1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para proporcionar 5-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1b-11**. 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).

Etapa 3: 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 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 con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para proporcionar metanosulfonato de 2,6-diclorofenetilo **Int-1c-11**. 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: A una solución de 5-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1 b-11** (23,5 g, 129 mmol) en DMF (800 ml) se añadió NaH (5,7 g, 142 mmol; aceite mineral al 60 %) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación una solución de metanosulfonato de 2,6-diclorofenetilo **Int-1c-11** (41,5 g, 154 mmol) en DMF (400 ml) se añadió gota 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 con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EP/EtOAc (5:1) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1 d-11**. 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: A una solución de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo **Int-1 d-11** (13,9 g, 39 mmol) en THF (400 ml) se 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, secuencialmente se diluyó 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 **Int-1-11**. 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 del hidroxilo no resuelto. CL/EM (ESI): m/z 328,0 (M+H)⁺.

Intermedio Int-1-12: (5-Ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metanol



Etapa 1: A una solución de 2-(*tert*-butoxi)acetaldehído oxima (24,1 g, 184 mmol; preparada como se describe en el documento WO2009/005998) en DMF (600 ml) se añadió NCS (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 con MgSO₄ y se concentró para dar el cloruro de 2-(*tert*-butoxi)-*N*-hidroxiacetimidoilo en bruto **Int-1a-12**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

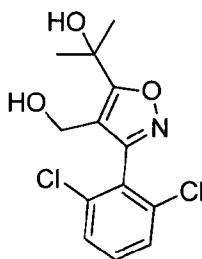
Etapa 2: A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (31,6 g, 203 mmol) en THF (600 ml) se añadió una solución de NaOCH₃ (0,5 M, 10,9 g, 203 mmol) en MeOH a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de cloruro de 2-(*tert*-butoxi)-*N*-hidroxiacetimidoilo **Int-1a-12** (27,9 g, 169 mmol) en THF (200 ml) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a ta 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 en bruto **Int-1b-12**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: A una solución de 3-(*tert*-butoximetil)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo **Int-1 b-12** (38,4 g, 144 mmol) en DCM (600 ml) se añadió TFA (100 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y se ajustó a pH básico con una solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó con 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 **Int-1c-12**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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: A una solución de 5-ciclopropil-3-(hidroximetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo **Int-1c-12** (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 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 **Int-1d-12**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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: A una solución de LiAlH₄ (2,9 g, 77,6 mmol) en THF (250 ml) se añadió 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-carboxilato de etilo **Int-1 d-12** (16,3 g, 51,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta 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 con 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 **Int-1-12**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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). CL/EM (ESI): m/z 256.1 (M-H₂O+H)⁺

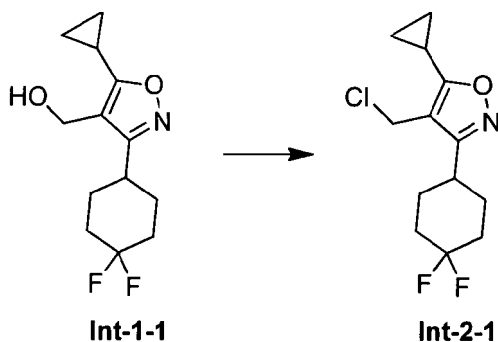
Intermedio Int-1-13: 2-(3-(2,6-Diclorofenil)-4-(hidroximetil)isoxazol-5-il)propan-2-ol



Int-1-13

5 El Intermedio **Int-1-13** se sintetizó como se describe en el documento WO2011/020615.

Intermedio Int-2-1: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol

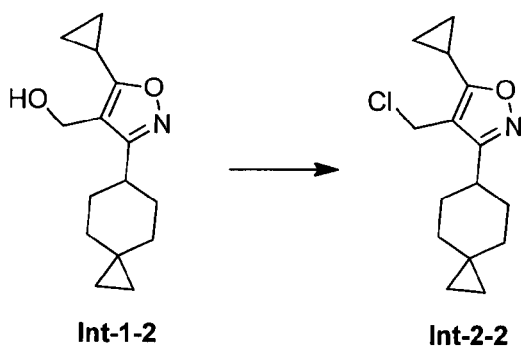


Int-1-1

Int-2-1

10 A una solución de (5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-1** (500 mg, 1,9 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (450 mg, 3,8 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a ta y se concentró para proporcionar 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol **Int-2-1**, que se usó sin purificación adicional.

15 **Intermedio Int-2-2:** 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol

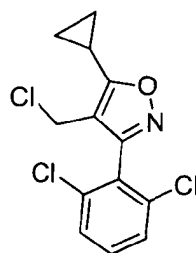


Int-1-2

Int-2-2

20 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-2**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol **Int-2-2**.

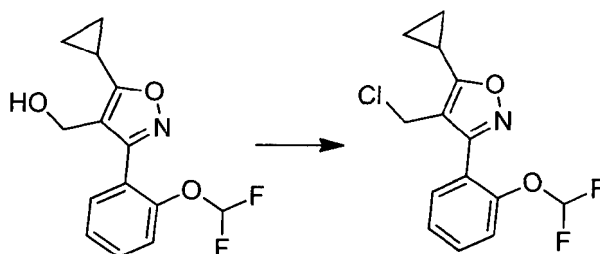
Intermedio Int-2-3: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



Int-2-3

5 El Intermedio **Int-2-3** se sintetizó como se describe en el documento WO2011/020615.

Intermedio Int-2-4: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol

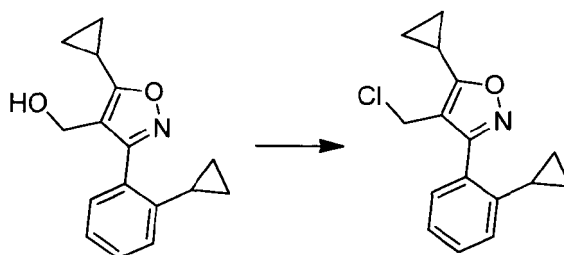


Int-1-3

Int-2-4

10 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-3**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-2-4**.

Intermedio Int-2-5: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol

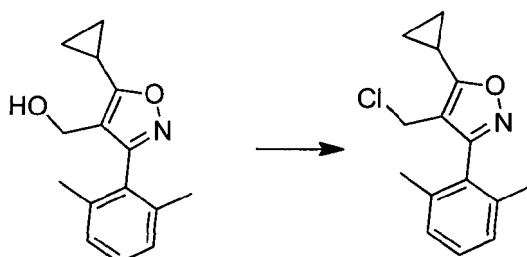


Int-1-4

Int-2-5

15 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-4**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol **Int-2-5**.

Intermedio Int-2-6: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol

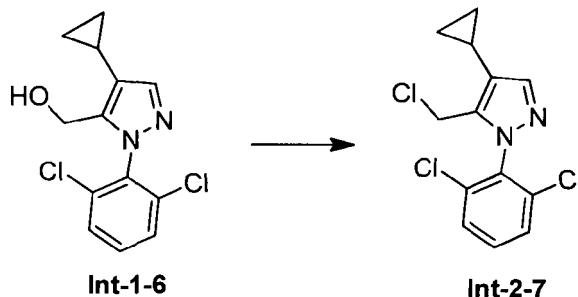


Int-1-5

Int-2-6

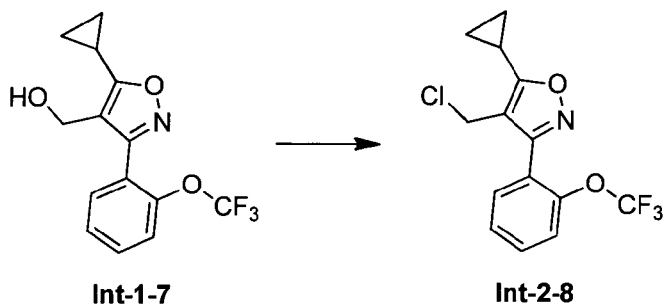
Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-5**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol **Int-2-6**.

Intermedio Int-2-7: 5-(Clorometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol



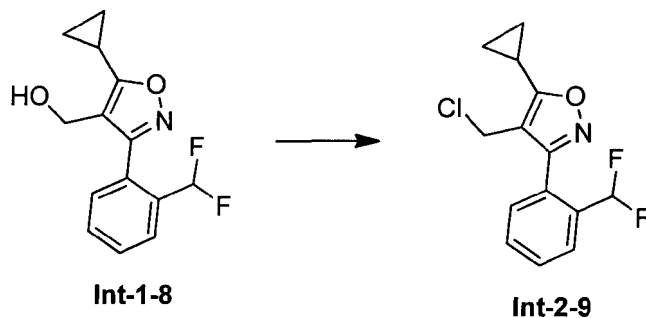
Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metanol **Int-1-6**, la síntesis proporcionó 5-(clorometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol **Int-2-7**.

Intermedio Int-2-8: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



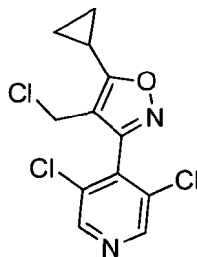
Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-7**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-2-8**.

Intermedio Int-2-9: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-8**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol **Int-2-9**.

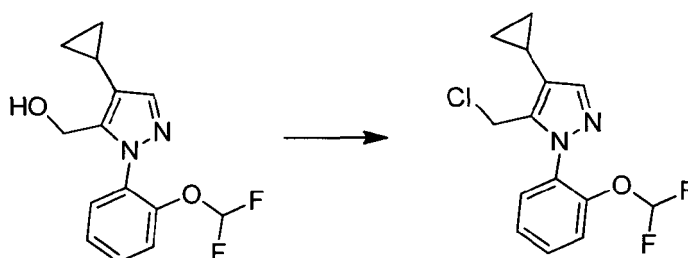
Intermedio Int-2-10: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Int-2-10

5 El Intermedio **Int-2-10** se sintetizó como se describe en el documento WO2012/087519.

Intermedio Int-2-11: 5-(Clorometil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol

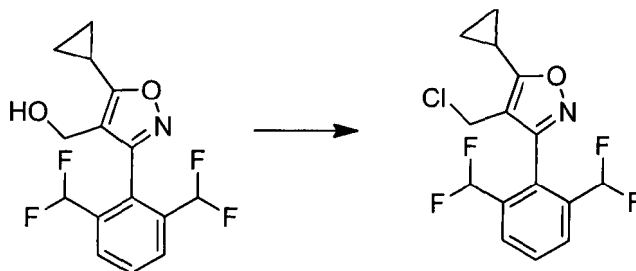


Int-1-9

Int-2-11

10 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)metanol **Int-1-9**, la síntesis proporcionó 5-(clorometil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol **Int-2-11**.

15 **Intermedio Int-2-12:** 3-(2,6-Bis(difluorometil)fenil)-4-(clorometil)-5-ciclopropilisoxazol

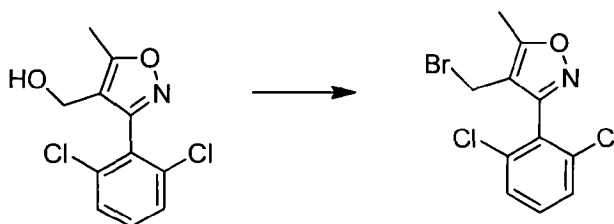


Int-1-10

Int-2-12

20 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol **Int-1-10**, la síntesis proporcionó 3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-4-(clorometil)-5-ciclopropilisoxazol **Int-2-12**.

Intermedio Int-2-13: 4-(Bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol

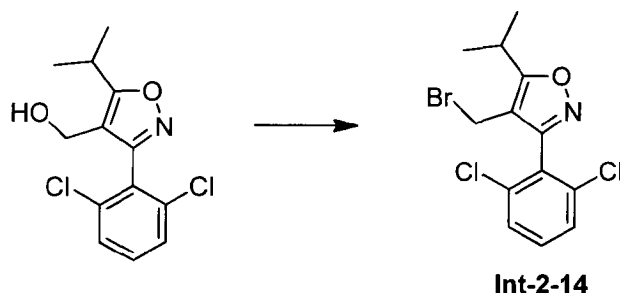


Int-2-13

25

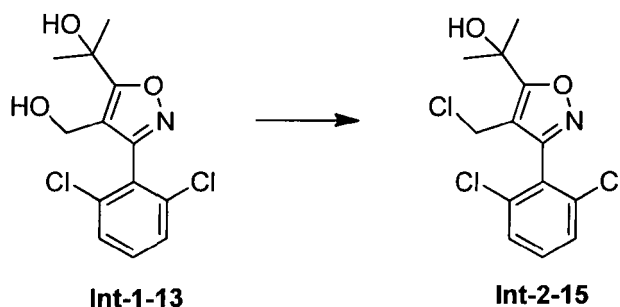
A una solución de (3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (5,0 g, 17,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadieron CBr_4 (8,7 g, 26,4 mmol) y PPh_3 (7,0 g, 26,4 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-(bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol **Int-2-13**.

5 **Intermedio Int-2-14:** 4-(Bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol



10 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-13**, partiendo de (3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metanol, la síntesis proporcionó 4-(bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol **Int-2-14**.

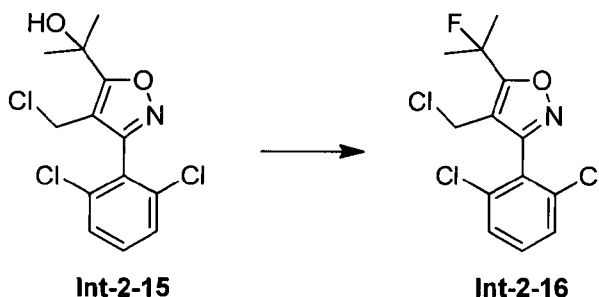
Intermedio Int-2-15: 2-(4-(Clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol



15 A una solución de 2-(3-(2,6-diclorofenil)-4-(hidroximetil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **Int-1-13** (6,8 g, 226 mmol) en DCM (120 ml) se añadió SOCl_2 (17,2 ml, 237 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 15 min, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con 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 **Int-2-15**. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,47-7,37 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,75 (s, 6H).

20

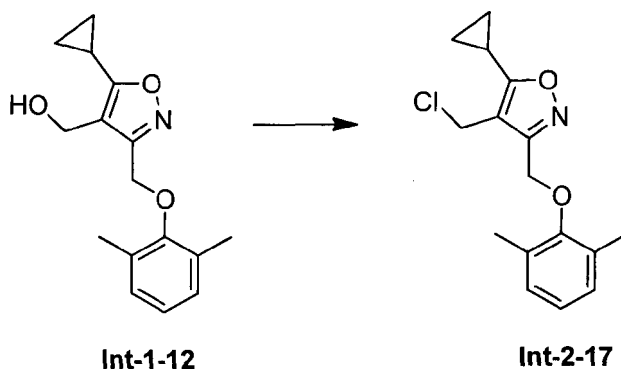
Intermedio Int-2-16: 4-(Clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol



25 A una solución de 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **Int-2-15** (2,80 g, 9,1 mmol) en DCM (80 ml) se añadió DAST (1,5 ml, 11,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con 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 **Int-2-16**. 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). CLEM (IEN): m/z 321,9 (M+1)⁺.

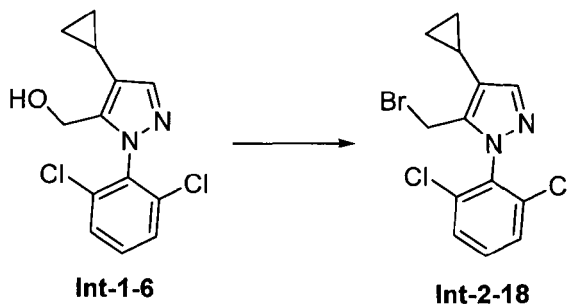
30

Intermedio Int-2-17: 4-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol



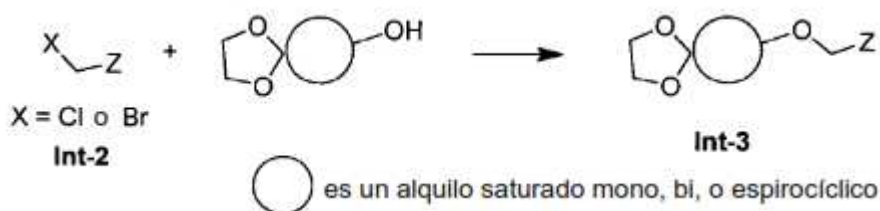
- 5 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-2-1**, partiendo de (5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metanol **Int-1-12**, la síntesis proporcionó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol **Int-2-17**.

Intermedio Int-2-18: 5-(Bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol



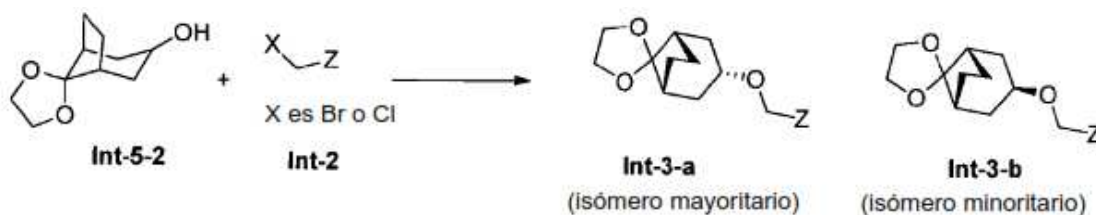
- 10 A una solución de (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol **Int-1-6** (283 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se añadieron CBr_4 (497 mg, 1,5 mmol) y PPh_3 (393 mg, 1,5 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol **Int-2-18**.
- 15

Procedimiento General A para la Síntesis del Intermedio Int-3



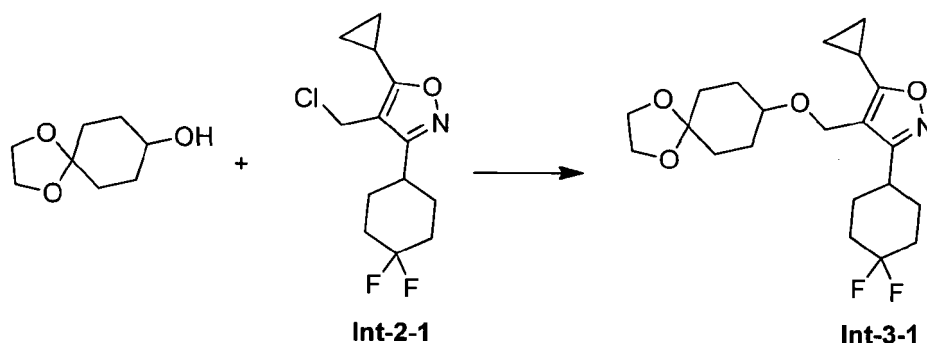
- 20 A una suspensión de NaH a 0 °C of NaH (al 60 % en aceite; 2,0 equiv.) en DMF seca se añadió el derivado de hidroxiacetal (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió una mezcla de halometil-Z (1,0 equiv.) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h, se diluyó con agua cuidadosamente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó por TLC o cromatografía ultrarrápida para proporcionar los intermedios **Int-3** seleccionados.
- 25

Procedimiento General Alternativo A2 para la Síntesis del Intermedio Int-3



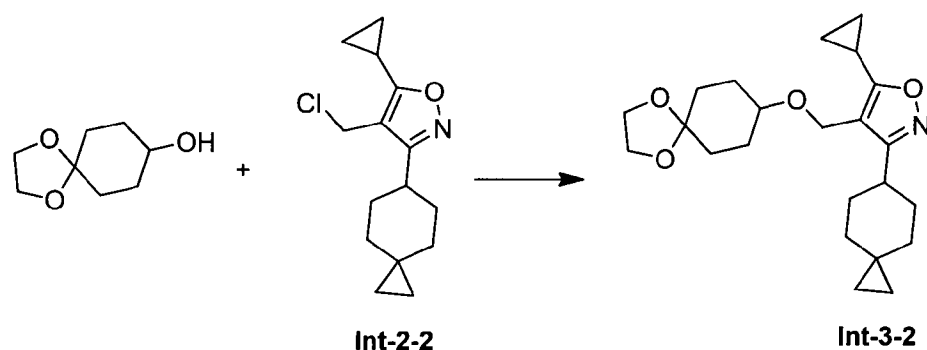
- 5 A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 1,3 equiv.) en THF seco (10 vol.) a 0 °C se añadió espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-5-2** (1,0 equiv.) en THF seco (3 vol.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación se añadió bromometil-Z o clorometil-Z (1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, y se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en
- 10 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar los intermedios seleccionados **Int-3a** (isómero mayoritario) e **Int-3-b** (isómero minoritario). Es posible que los isómeros minoritario no se aislen.

Intermedio Int-3-1: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol



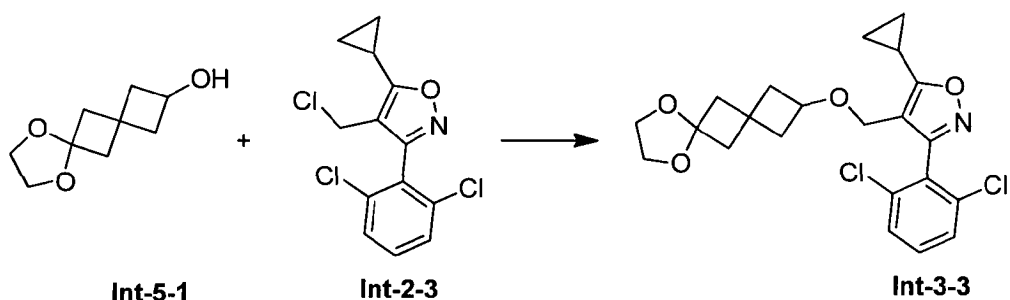
- 15 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol **Int-2-1** (520 mg, 1,9 mmol) y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol **Int-3-1** y se purificó por TLC (EP/EtOAc = 4:1).
- 20

Intermedio Int-3-2: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol



- 25 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol **Int-2-2** (190 mg, 1,2 mmol) y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol **Int-3-2** y se purificó por TLC (EP/EtOAc = 4:1).

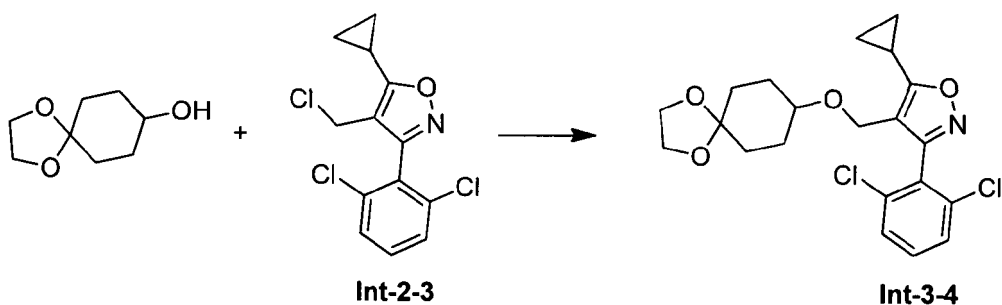
Intermedio Int-3-3: 4-((1,4-Dioxadispiro[4.1.3.1]undecan-9-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** y 9-hidroxi-1,4-dioxadispiro[4.1.3.1]undecano **Int-5-1**, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxadispiro[4.1.3.1]undecan-9-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-3**.

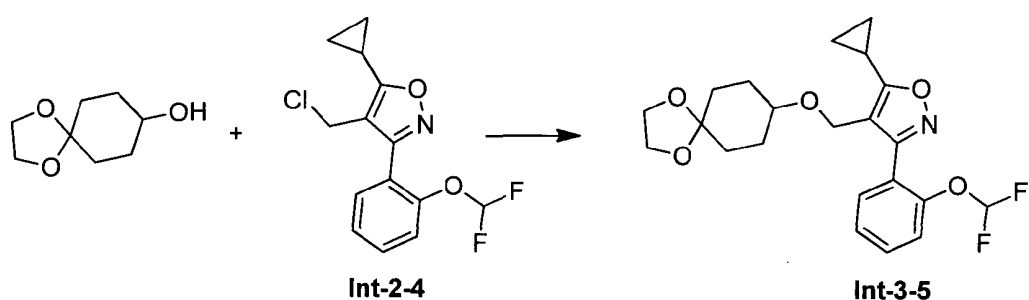
Intermedio Int-3-4: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol

10



15 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-4**.

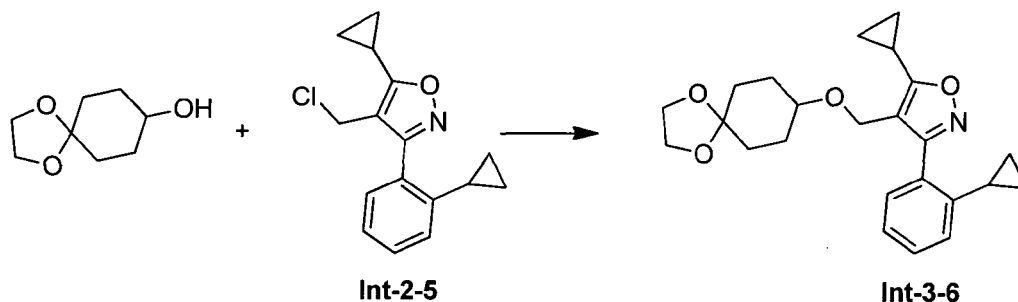
Intermedio Int-3-5: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol



20 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-2-4** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-3-5**.

25

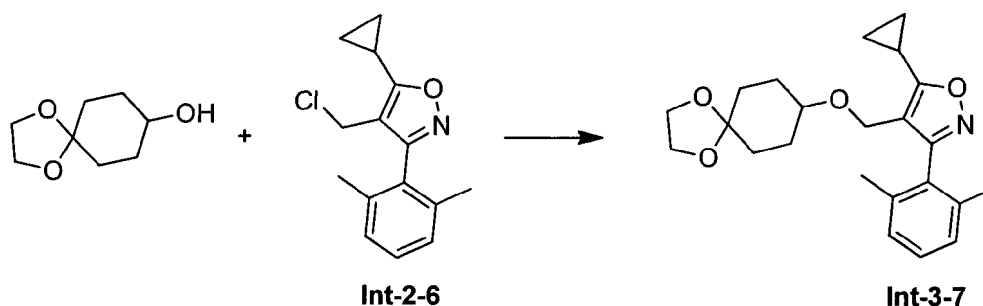
Intermedio Int-3-6: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol



- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol **Int-2-5** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol **Int-3-6**.

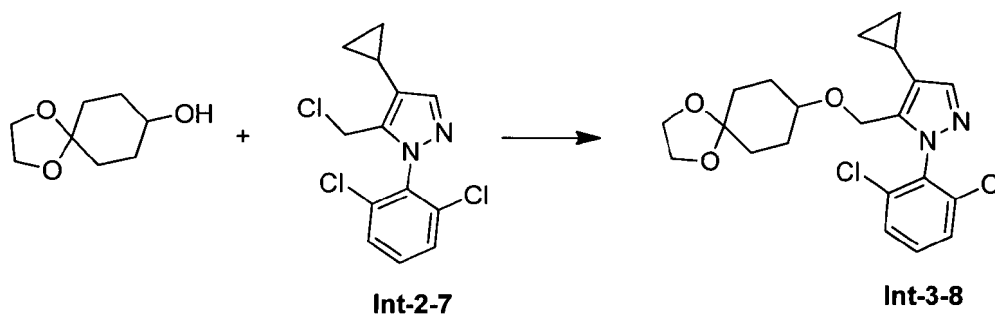
Intermedio Int-3-7: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol

10



- 15 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol **Int-2-6** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol **Int-3-7**.

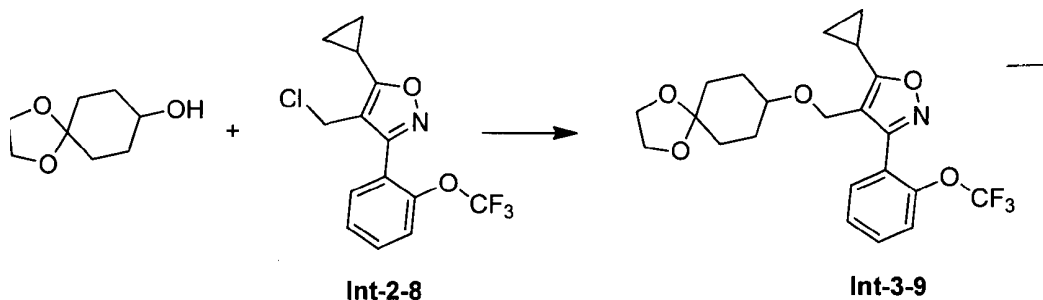
Intermedio Int-3-8: 5-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol



20

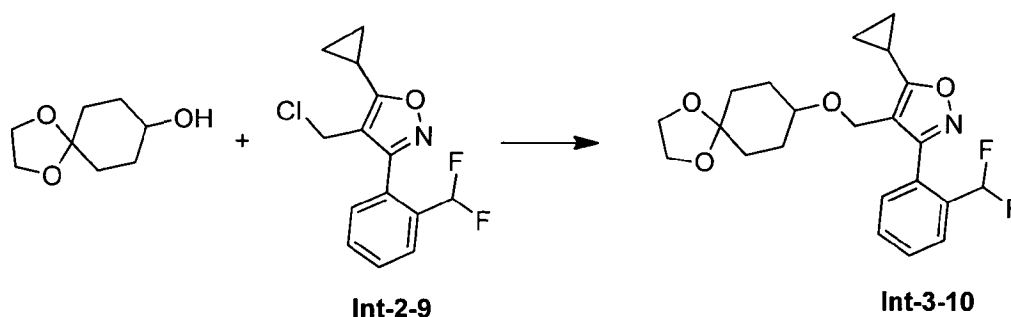
- 25 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 5-(clorometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol **Int-2-7** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 5-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol **Int-3-8**.

Intermedio Int-3-9: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



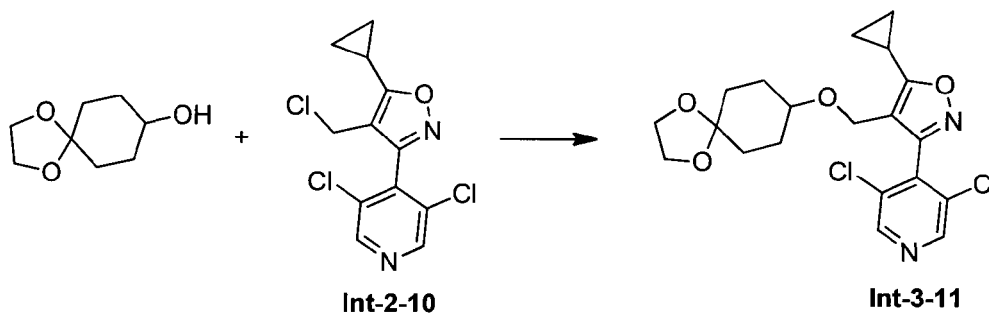
5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-2-8** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-3-9**.

Intermedio Int-3-10: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol



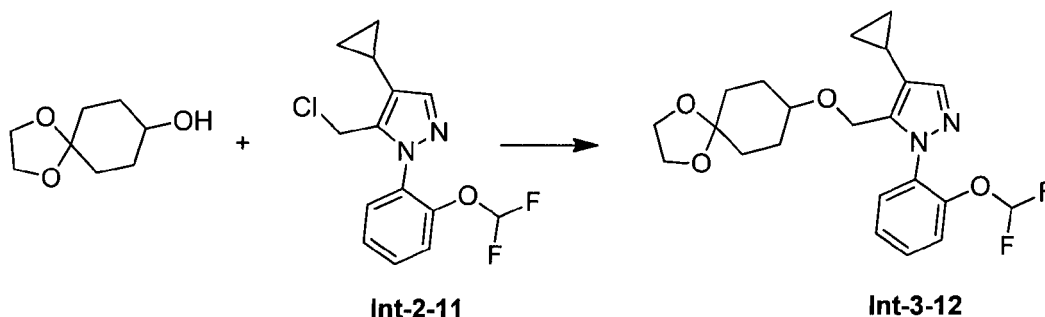
15 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol **Int-2-9** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol **Int-3-10**.

Intermedio Int-3-11: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



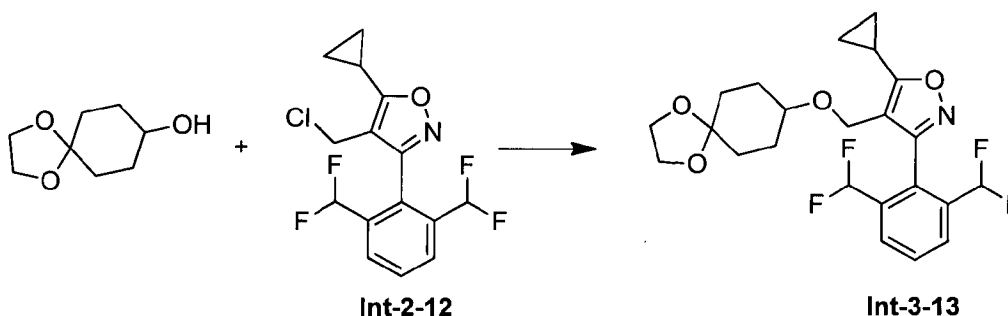
20 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol **Int-2-10** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol **Int-3-11**.

Intermedio Int-3-12: 5-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol



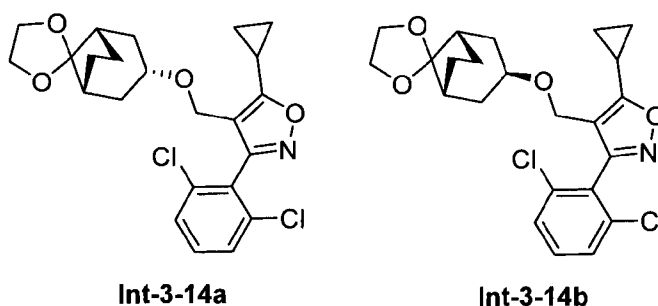
5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 5-(clorometil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol **Int-2-11** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 5-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol **Int-3-12**.

Intermedio Int-3-13: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol



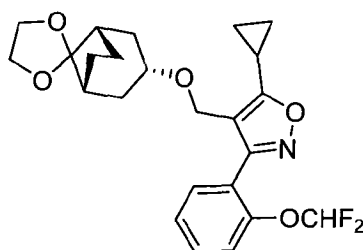
15 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-4-(clorometil)-5-ciclopropilisoxazol **Int-2-12** y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, se sintetizó el intermedio 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol **Int-3-13**.

Los intermedios Int-3-14a y Int-3-14b: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol (**Int-3-14a**) y 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol (**Int-3-14b**)



25 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (intermedio **1a** del Ejemplo 1), se sintetizaron los intermedios diana en forma de mezcla. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-14a** y 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-14b** separados.

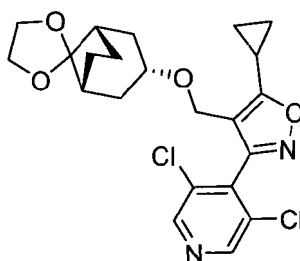
Intermedio Int-3-15: 5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol



Int-3-15

5 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-2-4**, se sintetizó el intermedio 5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol (**Int-3-15**).

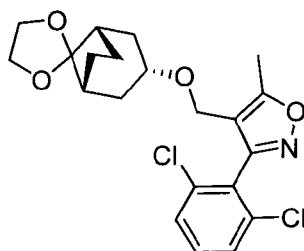
10 **Intermedio Int-3-16:** 5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol



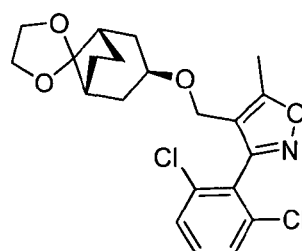
Int-3-16

15 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol **Int-2-10**, se sintetizó el intermedio 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol (**Int-3-16**).

20 **Los intermedios Int-3-17a y Int-3-17b:** 3-(2,6-Diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol (**Int-3-17a**) y 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol (**Int-3-17b**)



Int-3-17a

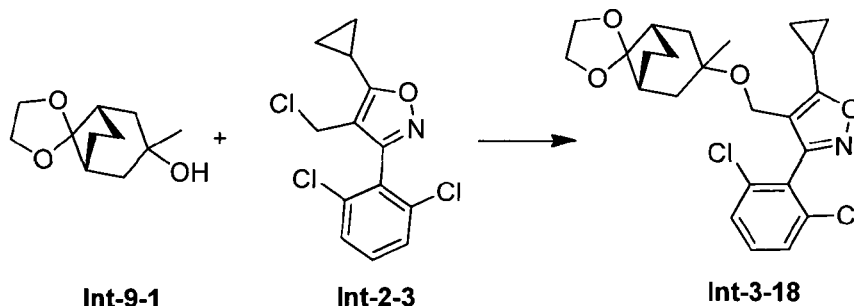


Int-3-17b

25 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol **Int-2-13**, se sintetizaron los intermedios diana y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar el isómero mayoritario 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-17a** y el isómero minoritario 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-17b**.

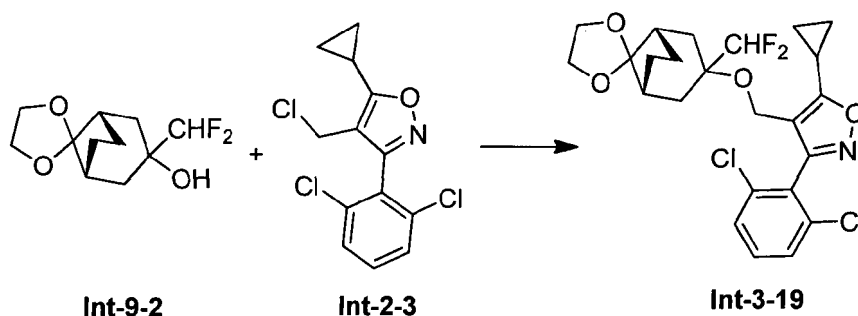
30

Intermedio Int-3-18: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol



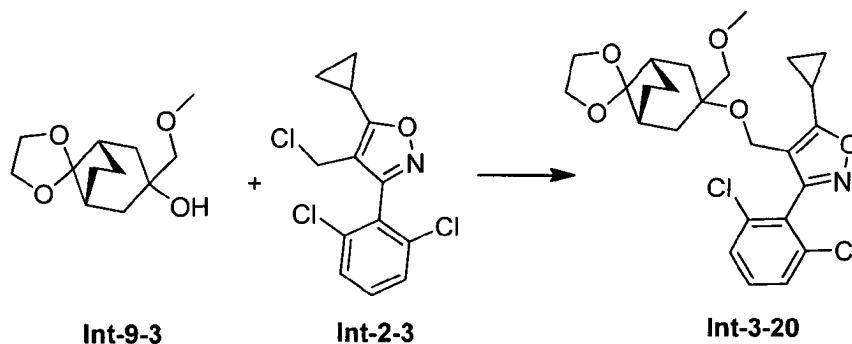
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando (1*R*,5*S*)-3-metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol (500 mg, 2.75 mmol) **Int-9-1** y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3**, se sintetizó el intermedio diana y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10:1) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-18**.

Intermedio Int-3-19: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol



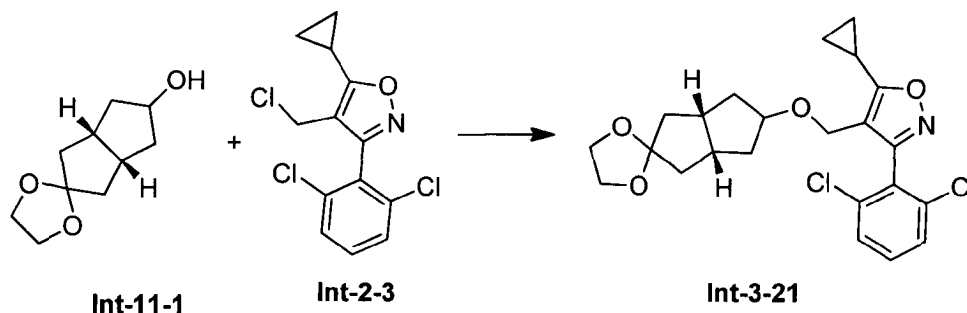
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando (1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9-2** y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3**, se sintetizó el intermedio diana y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10:1) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-19**.

Intermedio Int-3-20: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol



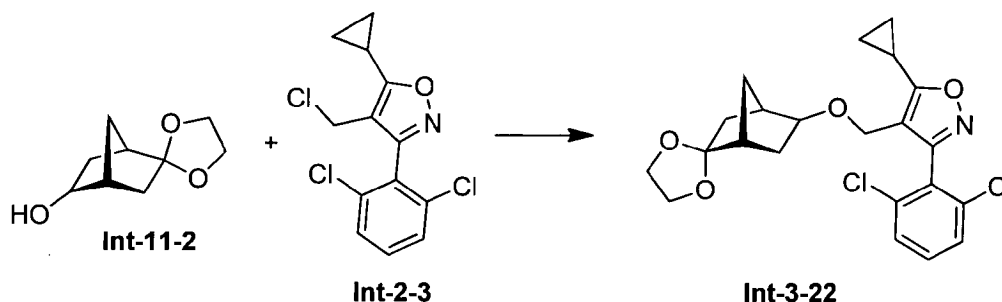
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando (1*R*,5*S*)-3-(metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9-3** y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3**, se sintetizó el intermedio diana y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10:1) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-20**.

Intermedio Int-3-21: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((3a'R,6a'S)-hexahidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-il)oxi)metil)isoxazol



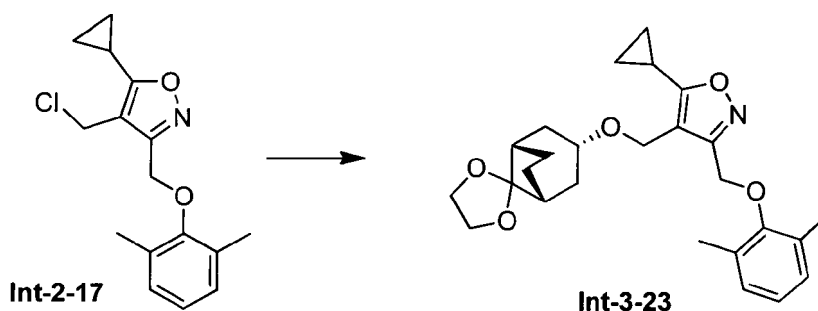
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando (3a'R,6a'S)-hexahidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol **Int-11-1** y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3**, se sintetizó el intermedio diana y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 5:1) para dar el isómero único 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((3a'R,6a'S)-hexahidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-21**.

Intermedio Int-3-22: 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ilo)xi)metil)isoxazol



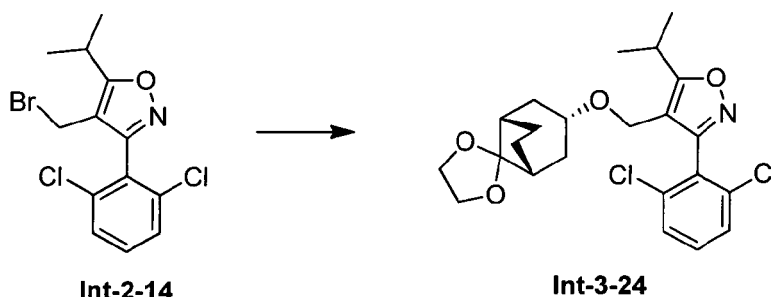
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando (1R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol **Int-11-2** y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3**, se sintetizó el intermedio diana y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 5:1) para dar el isómero individual 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ilo)xi)metil)isoxazol **Int-3-22**.

Intermedio Int-3-23: 5-Ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-4-(((1R,3s,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo)xi)metil)isoxazol



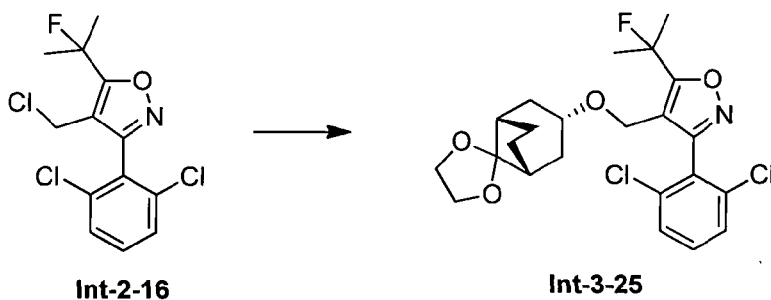
Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol **Int-2-17**, se sintetizó el intermedio 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-4-(((1R,3s,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo)xi)metil)isoxazol (**Int-3-23**).

Intermedio Int-3-24: 3-(2,6-Diclorofenil)-5-isopropil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol



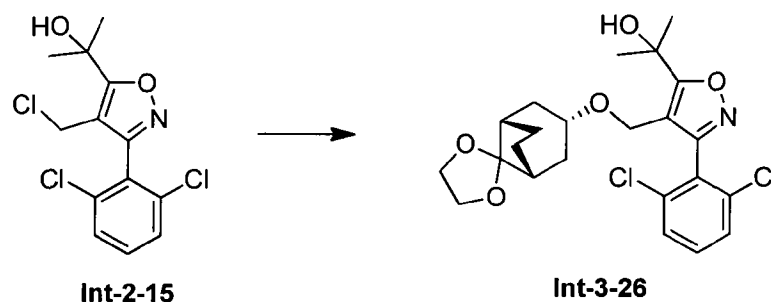
5 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(bromometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol **Int-2-14**, se sintetizó el intermedio 3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol (**Int-3-24**).

10 **Intermedio Int-3-25:** 3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol



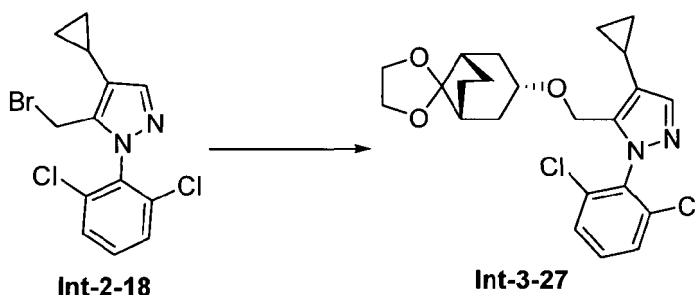
15 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol **Int-2-16**, se sintetizó el intermedio 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol (**Int-3-25**).

20 **Intermedio Int-3-26:** 2-(3-(2,6-Diclorofenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol-5-il)propan-2-ol



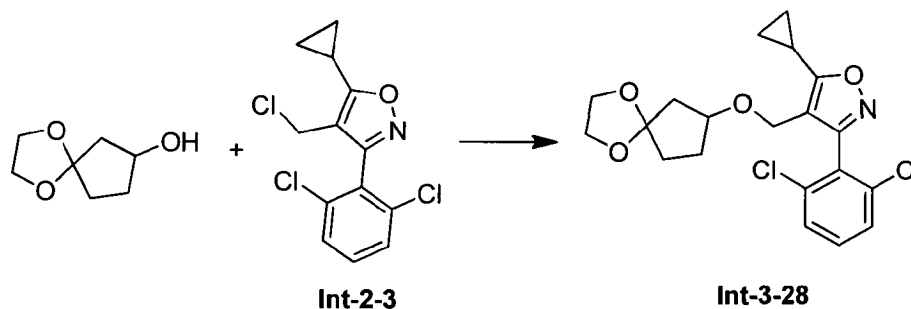
25 Siguiendo el procedimiento general **A2**, usando 2-(4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **Int-2-15**, se sintetizó el intermedio 2-(3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol-5-il)propan-2-ol (**Int-3-26**).

Intermedio Int-3-27: 4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-(((1*R*,3*S*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)-1*H*-pirazol



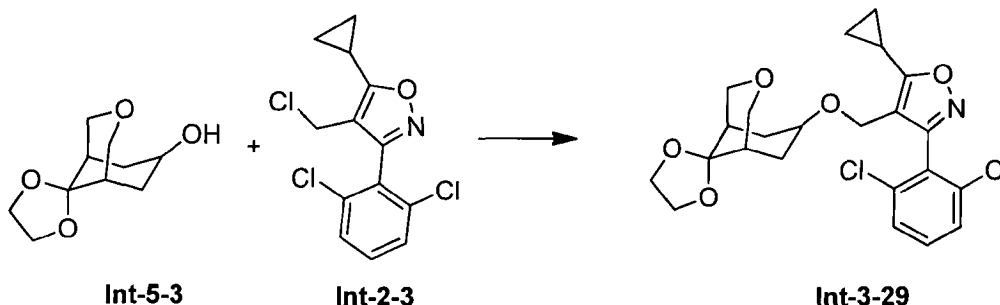
Seguendo el procedimiento general **A2**, usando 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol **Int-2-18**, se sintetizó el intermedio 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-(((1*R*,3*S*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)-1*H*-pirazol (**Int-3-27**).

Intermedio Int-3-28: 4-((1,4-Dioxaespiro[4.4]nonan-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



En un matraz seco, una solución de 1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-7-ol (220 mg, 1,53 mmol) en DMA (10 ml) se trató con hidruro sódico (60% disp. en aceite; 61 mg, 1,53 mmol) y se agitó durante 40 min. Una solución de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**Int-2-3**, 420 mg, 1,39 mmol) en DMA (5 ml) se añadió al anterior y la mezcla se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con agua y se agitó durante 15 min, después se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y agua, y se separó. La capa orgánica se lavó cuatro veces con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (ISCO 40 g de sílice, EtOAc 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado 4-((1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**Int-3-28**).

Intermedio Int-3-29: 4-(((1*R*,5*S*)-3-Oxaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



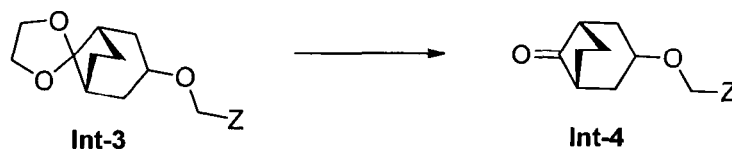
A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral) (580 mg, 14,4 mmol) en THF (30 ml) se añadió (1*R*,5*S*)-3-oxaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-ol **Int-5-3** (570 mg, 2,88 mmol) en THF (10 ml-) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación se añadió 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** (1,2 g, 3,46 mmol) a 0 °C y se agitó a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml-). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar 4-(((1*R*,5*S*)-3-oxaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-29**.

Procedimiento General B para la Síntesis del Intermedio Int-4

- 5 A una solución del cetal seleccionado **Int-3** (1,0 equiv.) en acetona se añadió HCl ac. (1 M) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y el residuo se purificó por TLC o cromatografía ultrarrápida para proporcionar los intermedios **Int-4**.

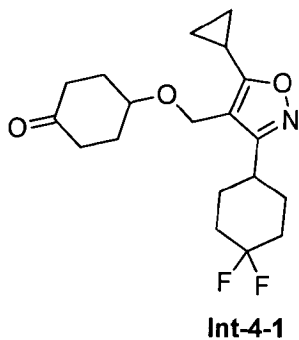
Procedimiento General Alternativo B2 para la Síntesis del Intermedio Int-4

10



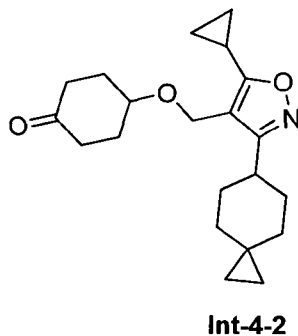
- 15 A una solución agitada del cetal cíclico seleccionado **Int-3** (1,0 equiv.) en acetona/H₂O (125 vol., 4:1, v:v) a ta se añadió *p*-TsOH (0,45 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 72 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el pH de la mezcla se ajustó a aprox. pH = 8 con NaHCO₃ ac. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Los productos en bruto se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice.

20 **Intermedio Int-4-1:** 4-((5-Ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



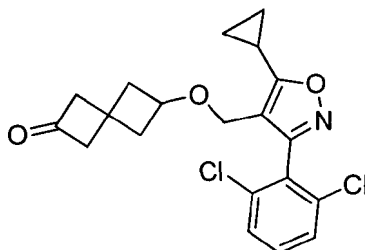
- 25 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo)metil)-5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol **Int-3-1** (600 mg, 1,5 mmol) y HCl ac. (3 ml, 1M), se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-1** y se purificó por TLC (EP/EtOAc = 3:1).

Intermedio Int-4-2: 4-((5-Ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de ((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol **Int-3-2** (230 mg, 0,6 mmol) y HCl ac. (3 ml, 1M), se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-2** y se purificó por TLC (EP/EtOAc = 3:1).

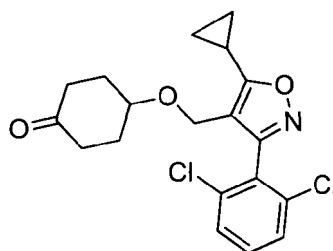
5 **Intermedio Int-4-3:** 6-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)espiro[3.3]heptan-2-ona



Int-4-3

10 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxadispiro[4.1.3.1]undecan-9-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-3** (500 mg) y p-TsOH (210 mg) en acetona/H₂O (1:1, 50 ml) en lugar de HCl ac., se sintetizó el intermedio 6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)espiro[3.3]heptan-2-ona **Int-4-3**.

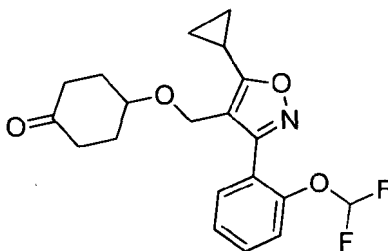
Intermedio Int-4-4: 4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



Int-4-4

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-4**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4**.

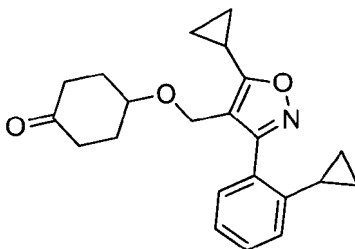
20 **Intermedio Int-4-5:** 4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



Int-4-5

25 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol **Int-3-5**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-5**.

Intermedio Int-4-6: 4-((5-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona

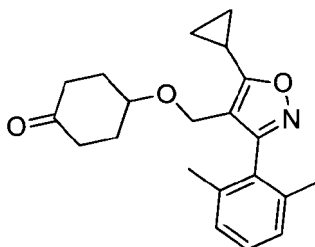


Int-4-6

5 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol **Int-3-6**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-6**.

Intermedio Int-4-7: 4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona

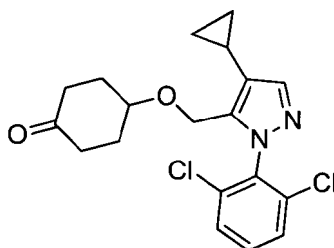
10



Int-4-7

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol **Int-3-7**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-7**.

Intermedio Int-4-8: 4-((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona

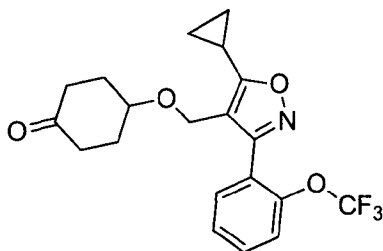


Int-4-8

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol **Int-3-8**, se sintetizó el intermedio 4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-8**.

25

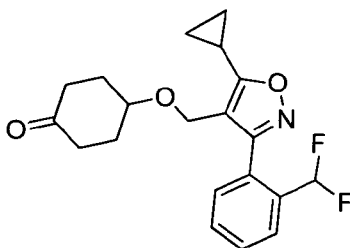
Intermedio Int-4-9: 4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



Int-4-9

5 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol **Int-3-9**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-9**.

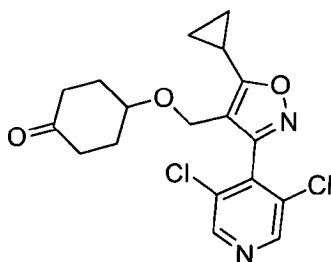
10 **Intermedio Int-4-10:** 4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona



Int-4-10

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol **Int-3-10**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-10**.

Intermedio Int-4-11: 4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona

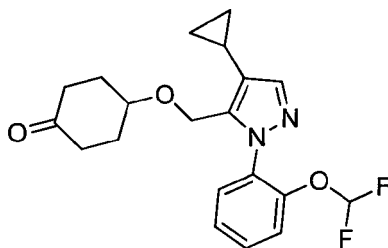


Int-4-11

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol **Int-3-11**, se sintetizó el intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-11**.

25

Intermedio Int-4-12: 4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona

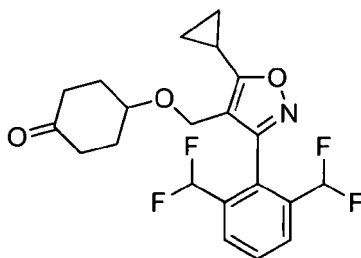


Int-4-12

- 5 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol **Int-3-12**, se sintetizó el intermedio 4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-12**.

Intermedio Int-4-13: 4-((3-(2,6-Bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona

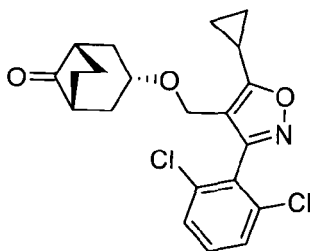
10



Int-4-13

- 15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 4-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol **Int-3-13**, se sintetizó el intermedio 4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-13**.

Intermedio Int-4-14a: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona

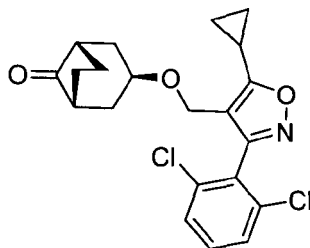


Int-4-14a

20

- 25 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-14a**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-14a**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 5H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 4H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 405,6 (M+1)⁺.

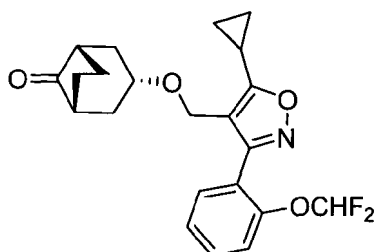
Intermedio Int-4-14b: (1*R*,3*r*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-14b

- 5 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-14b**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*r*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-14b**.

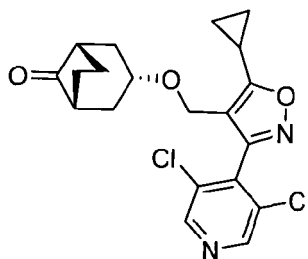
10 **Intermedio Int-4-15:** (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-15

- 15 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-15**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-15**.

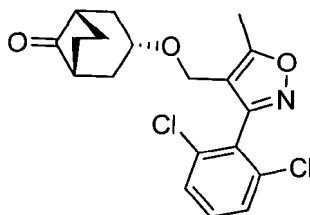
20 **Intermedio Int-4-16:** (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-16

- 25 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-16**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-16**.

Intermedio Int-4-17: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona

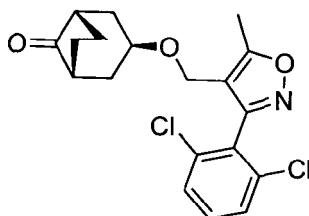


Int-4-17

5 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-17a**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-17**.

Intermedio Int-4-18: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona

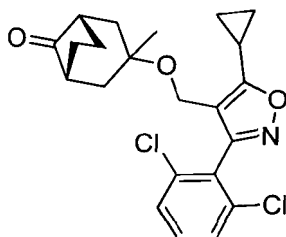
10



Int-4-18

15 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-17b**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-18**.

Intermedio Int-4-19: (1*R*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-metilbiciclo[3.2.1]octan-8-ona

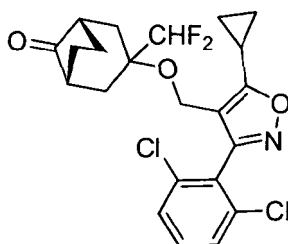


Int-4-19

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-18**, se sintetizó el intermedio (1*R*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-metilbiciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-19**.

25

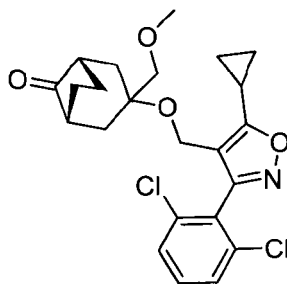
Intermedio Int-4-20: (1*R*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-20

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-19**, se sintetizó el intermedio (1*R*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-20**.

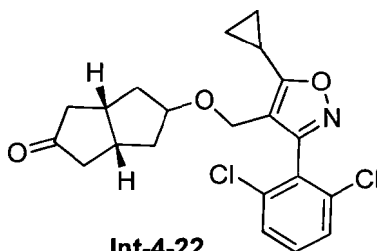
Intermedio Int-4-21: (1*R*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(metoximetil)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-21

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-20**, se sintetizó el intermedio (1*R*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(metoximetil)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-21**.

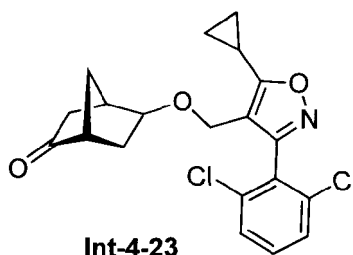
Intermedio Int-4-22: (3*aR*,6*aS*)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)hexahidropentalen-2(1*H*)-ona



Int-4-22

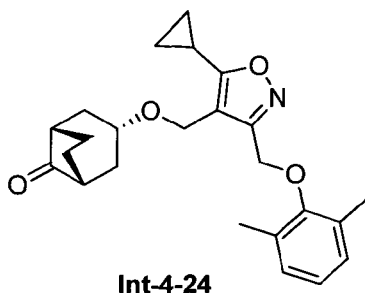
Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((Sa*R*.ea*S*)-hexahidro-1'*H*-espiro[[1⁴]dioxolano2,2'-pentalen]-S'-il)oxi)metil)isoxazol **Int-3-21**, se sintetizó el intermedio (3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)hexahidropentalen-2(1*H*)-ona **Int-4-22** y se aisló como un isómero individual. HPLC quiral (columna OZ-H 4,6 x 250 mm 5 μm; Eluyente: CO₂/MeOH 65:35, (H₄OMe) al 0,2 %; flujo: 1,95 ml/minuto; w= 214 a 359 nm; T = 40,1 °C): tiempo de retención 2,94 min (isómero minoritario (4%) a 3,36 min. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,41-7,32 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 5H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H).

Intermedio Int-4-23: (1*R*,4*R*)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona



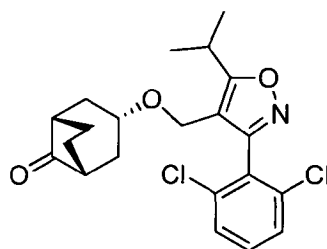
5 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,4*R*)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-22**, se sintetizó el intermedio (1*R*,4*R*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona **Int-4-23**.

10 **Intermedio Int-4-24:** (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-Ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-23**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-24**.

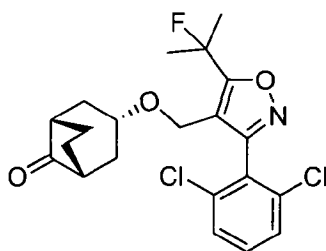
Intermedio Int-4-25: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



20 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-24**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-25**.

25

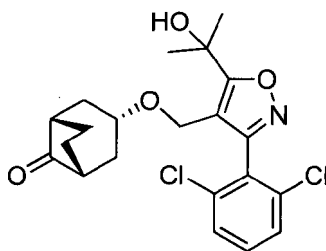
Intermedio Int-4-26: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona



Int-4-26

5 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol **Int-3-25**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-26**.

10 **Intermedio Int-4-27:** (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona

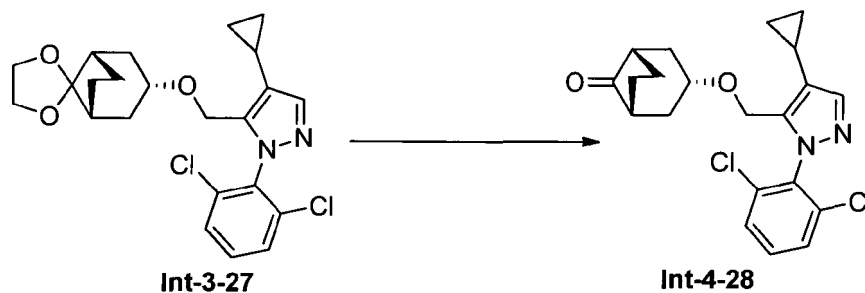


Int-4-27

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de 2-(3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-iloxi)metil)isoxazol-5-il)propan-2-ol **Int-3-26**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-27**.

Intermedio Int-4-28: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona

20

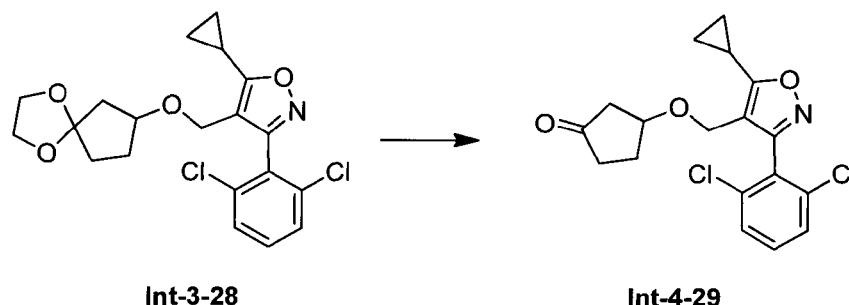


Int-3-27

Int-4-28

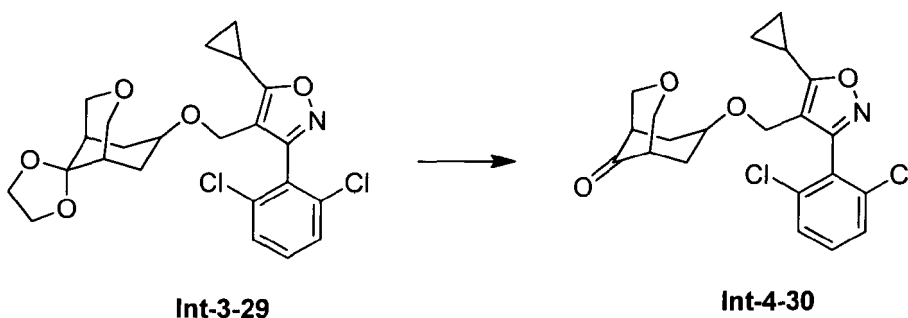
25 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)oxi)metil)-1*H*-pirazol **Int-3-27**, se sintetizó el intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-28**.

Intermedio Int-4-29: 3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanona



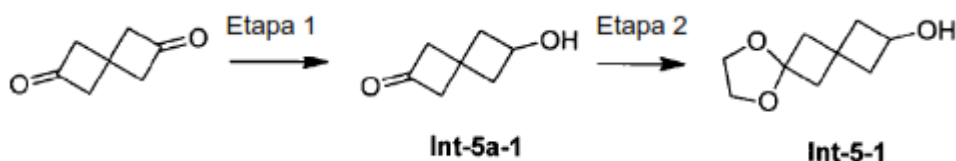
- 5 Una solución de 4-((1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**Int-3-28**, 130 mg, 0.32 mmol) en THF (5 ml) se trató con HCl 1 N (5 ml-) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (ISCO 12 g Gold silica, 0-1005 EtOAc/hexanos) proporcionó el producto 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanona **Int-4-29**.

Intermedio Int-4-30: (1*R*,5*S*)-7-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona



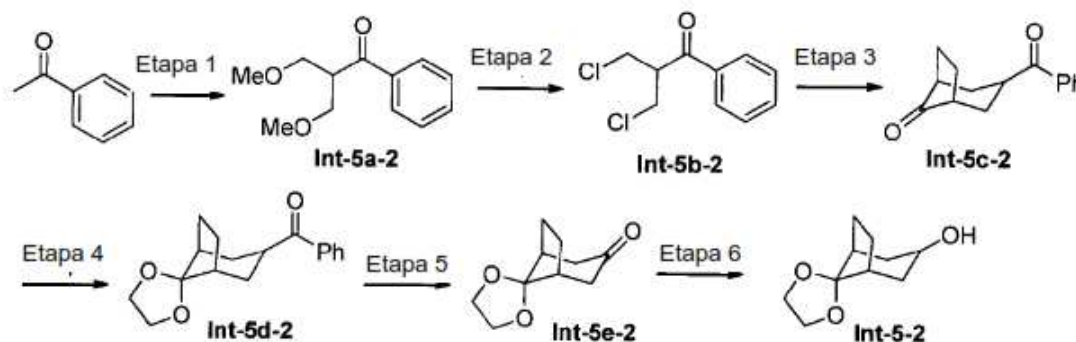
- 15 Siguiendo el procedimiento general **B2**, partiendo de 4-(((1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-3-29**, se sintetizó el intermedio (1*R*,5*S*)-7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona **Int-4-30**.

20 **Intermedio Int-5-1:** 9-Hidroxi-1,4-dioxadispiro[4.1.3.1]undecano



- 25 **Etapla 1:** A una solución de espiro[3.3]heptano-2,6-diona (sintetizado de acuerdo con R. A. Weatherhead et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 8773) (1,0 g, 8,0 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH₄ (76 mg, 2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-ona **Int-5a-1**.

- 30 **Etapla 2:** A una solución de 6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-ona **Int-5a-1** (500 mg, 4,0 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió etilenglicol (0,5 g, 8,0 mmol) y p-TsOH (70 mg, 0,4 mmol) a ta. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir 9-hidroxi-1,4-dioxadispiro[4.1.3.1]undecano **Int-5-1**.

Intermedio Int-5-2: Espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol

Etapa 1: Una solución de paraformaldehído (15 g, 0,5 mol), acetofenona (60 g, 0,5 mol) y K_2CO_3 (700 mg) en MeOH (100 ml) se agitó durante 7 días a ta y después se vertió en agua (1 l). La mezcla se acidificó con HCl (conc.) y se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 200 ml) y se secaron con $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto residual 3-metoxi-2-(metoximetil)-1-fenilpropan-1-ona **Int-5a-2** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

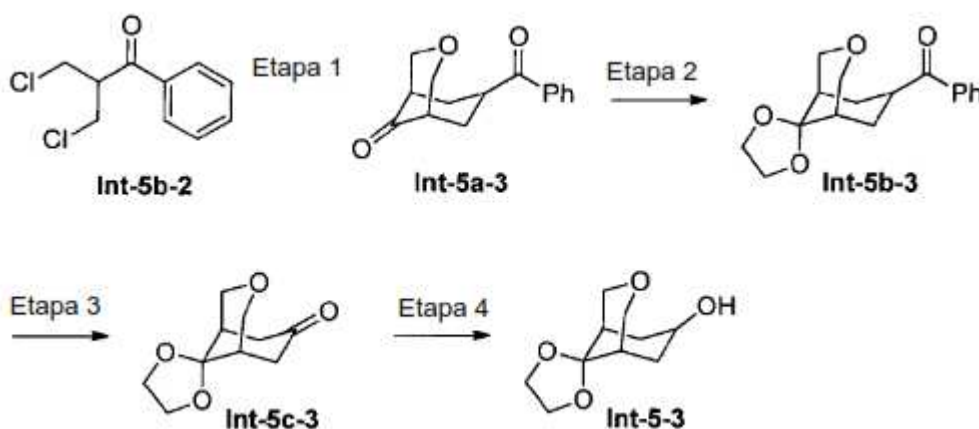
Etapa 2: La 3-metoxi-2-(metoximetil)-1-fenilpropan-1-ona **Int-5a-2** en bruto se disolvió en HCl conc. (50 ml) a ta y la solución resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-cloro-2-(clorometil)-1-fenilpropan-1-ona **Int-5b-2**.

Etapa 3: Una solución de 3-cloro-2-(clorometil)-1-fenilpropan-1-ona **Int-5b-2** (1.08 g, 5,0 mmol), 1-(ciclopent-1-en-1-il)pirrolidina (680 mg, 5,0 mmol) y TEA (610 mg, 6,0 mmol) en MeCN (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (15 ml), se agitó a ta durante una noche y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar (1R,5S)-3-benzoylbiciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-5c-2**.

Etapa 4: Una solución de (1R,5S)-3-benzoylbiciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-5c-2** (700 mg, 3,0 mmol), etano-1,2-diol (200 mg, 3,0 mmol) y p-TsOH (30 mg) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en $NaHCO_3$ (sol. ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secó con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar fenil((1R,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)metanona **Int-5d-2**.

Etapa 5: A una mezcla de fenil((1R,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)metanona **Int-5d-2** (2.07 g, 7,61 mmol), *tert*-butóxido de potasio (1,23 g, 10,4 mmol) y alcohol *tert*-butilico (25 ml) se añadió triamida hexametilfosfórica (25 ml). La mezcla resultante se saturó con O_2 mientras se agita a 55 °C. Después de completarse la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar (1R,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona **Int-5e-2**.

Etapa 6: A una mezcla de (1R,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona **Int-5e-2** (5,0 g, 18 mmol) en MeOH/DCM (10 ml/40 ml) se añadió con agitación $NaBH_4$ (1,36 g, 36 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se vertió en solución ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el (1R,5S)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-5-2** en bruto, que se usó sin purificación adicional.

Intermedio Int-5-3: (1*R*,5*S*)-3-Oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-ol

Etapa 1: Una solución de 3-cloro-2-(clorometil)-1-fenilpropan-1-ona **Int-5b-2** (10 g, 45,8 mmol), 1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirrolidina (7,0 g, 45,8 mmol) y TEA (5,0 g, 50,0 mmol) en CH₃CN (150 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a ta, se diluyó con agua (150 ml) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar (1*R*,5*S*)-7-benzoil-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona **Int-5a-3**.

Etapa 2: Una solución de (1*R*,5*S*)-7-benzoil-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona **Int-5a-3** (7,8 g, 32,0 mmol), etano-1,2-diol (2,4 g, 38,4 mmol) y p-TsOH (500 mg) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar fenil((1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-il)metanona **Int-5b-3**.

Etapa 3: A una mezcla de fenil((1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-il)metanona **Int-5b-3** (7,5 g, 26,0 mmol), *tert*-butoxido de potasio (3,4 g, 30,0 mmol) y alcohol *tert*-butilico (100 ml) se añadió triamida hexametilfosfórica (100 ml). La mezcla se saturó con O₂ con agitación a 55 °C. Después de la reacción se completó (se determinó mediante TLC), se añadió agua (1 l) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar (1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-ona **Int-5c-3**.

Etapa 4: A la mezcla de (1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-ona **Int-5c-3** (1,0 g, 5,0 mmol) en MeOH/DCM (10 ml-/40 ml) se añadió NaBH₄ (760 mg, 20,0 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se vertió en una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar (1*R*,5*S*)-3-oxaspiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,2'-[1,3]dioxolan]-7-ol **Int-5-3**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

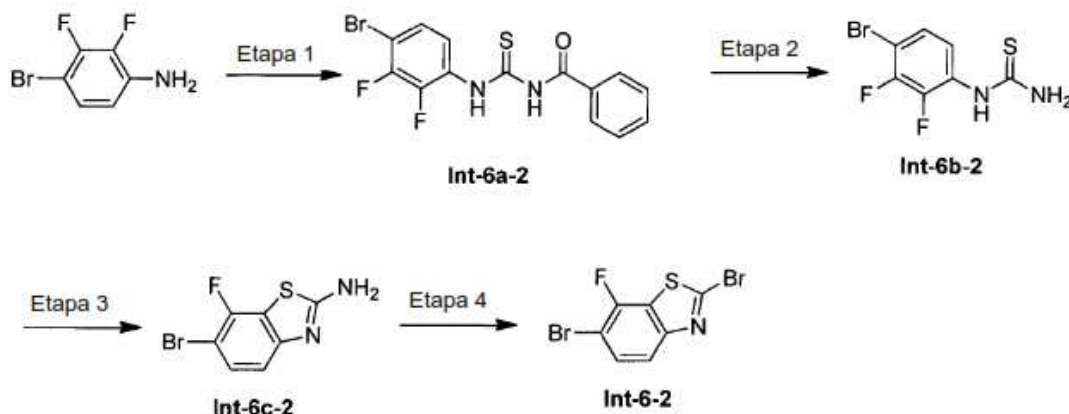
Intermedio Int-6-1: 2-Bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo

Etapa 1: A una solución agitada de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (2,0 g, 14,7 mmol) y tiocianuro de potasio (5,7 g, 59 mmol) en AcOH (50 ml) se añadió una solución de bromo (2,3 g, 14,7 mmol) en AcOH (5 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a ta durante 20 h, se vertió en hielo-agua (100 ml). Una solución de hidróxido de amonio (28%) se añadió a pH 8, se agitó durante 2 h, se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-amino-3-fluorobenzonitrilo **Int-6a-1**.

Etapa 2: Una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo **Int-6a-1** (2,0 g, 10 mmol), *tert*-BuONO (1,5 g, 15 mmol) y CuBr₂ (3,3 g, 15 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó a ta durante una noche, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para

proporcionar 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**.

Intermedio Int-6-2: 2,6-Dibromo-7-fluorobenzo[d]tiazol



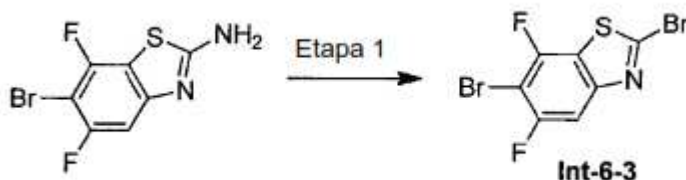
Etapa 1: A una solución de 4-bromo-2,3-difluoroanilina (7,66 g, 36,8 mmol) en acetona (60 ml) se proporcionó isotiocianato de benzoilo (9,02 g, 55,2 mmol) gota a gota con enfriamiento de hielo. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexano. El producto obtenido se secó a presión reducida para dar *N*-((4-bromo-2,3-difluorofenil)carbamoil)benzamida **Int-6a-2**.

Etapa 2: A una suspensión de *N*-((4-bromo-2,3-difluorofenil)carbamoil)benzamida **Int-6a-2** (10,9 g, 29,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió NaOH 2 N (148 ml, 295 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-((4-bromo-2,3-difluorofenil)tiourea) **Int-6b-2**.

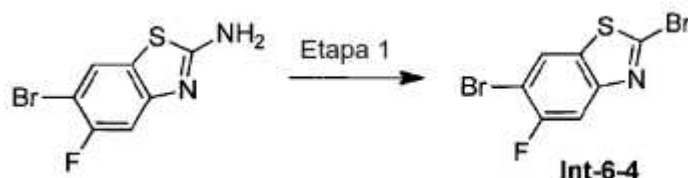
Etapa 3: A una solución de hidruro sódico (60%; 4,01 g, 100 mmol) en DMF seca (50 ml) se añadió 1-((4-bromo-2,3-difluorofenil)tiourea) **Int-6b-2** (6,69 g, 25,1 mmol) con enfriamiento de hielo durante 15 min. La mezcla se agitó durante 20 min a ta y se agitó durante 3 h a 80 °C, se enfrió, se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y agua, se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE = 1:1) para dar 6-bromo-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina **Int-6c-2**.

Etapa 4: A una solución de 6-bromo-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina **Int-6c-2** (3,71 g, 15,0 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió nitrito de isopentilo (2,64 g, 22,6 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min, a continuación se añadió CuBr (4,31 g, 30,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió EtOAc (300 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 20:1) para dar 2,6-dibromo-7-fluorobenzo[d]tiazol **Int-6-2**.

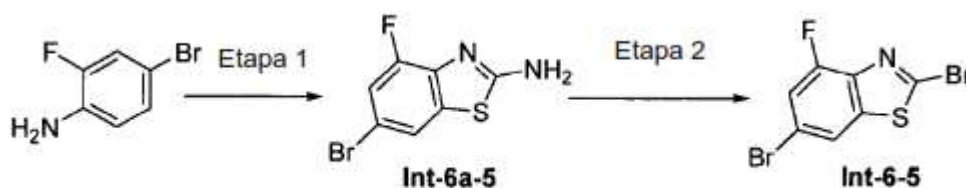
Intermedio Int-6-3: 2,6-Dibromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol



Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-6-2** (etapa 4) partiendo de 6-bromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina, la síntesis proporcionó 2,6-dibromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol **Int-6-3**.

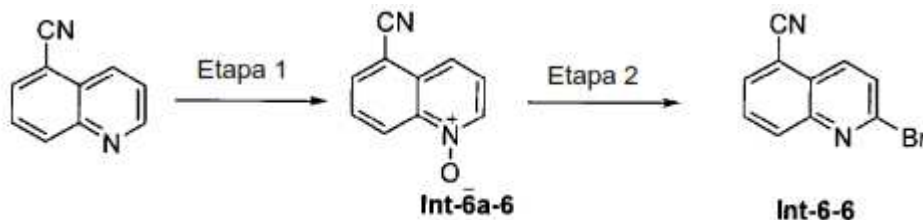
Intermedio Int-6-4: 2,6-Dibromo-5-fluorobenzo[d]tiazol

- 5 Análogamente a lo descrito para el intermedio **Int-6-2** (etapa 4) partiendo de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina, la síntesis proporcionó 2,6-dibromo-5-fluorobenzo[d]tiazol **Int-6-4**.

Intermedio Int-6-5: 6-Bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina

- 10 **Etapa 1:** A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (2.00 g, 10,5 mmol) en AcOH (25 ml) se añadió KSCN (4,0 g, 42,0 mmol) a ta en una porción y la mezcla resultante se agitó a ta hasta que se convirtió en una solución transparente. A continuación se añadió bromo (1.85 g, 10,5 mmol) en AcOH (10 ml) a ta durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El precipitado que se formó durante la reacción se retiró por filtración. El filtrado se vertió en agua (100 ml) y se basificó con una solución concentrada de NH_4OH a pH 8-9. El precipitado resultante se recogió por filtración por succión para dar un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía para dar 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina **Int-6a-5**.

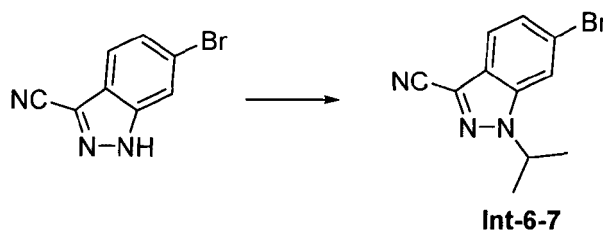
- 20 **Etapa 2:** A una mezcla de bromo de cobre(II) bromuro (770 mg, 3,5 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió nitrito de *terc*-butilo (1,0 ml, 7,5 mmol) a 0 °C seguido de la adición de 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina **Int-6a-5** (800 mg, 3,2 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía para dar 2,6-dibromo-4-fluorobenzo[d]tiazol **Int-6-5**.

Intermedio Int-6-6: 2-Bromoquinolina-5-carbonitrilo

- 30 **Etapa 1:** A una solución de quinolina-5-carbonitrilo (1.06 g, 9.60 mmol) en DCM (30 ml) se añadió m-CPBA (2,48 g, 14.40 mmol) a ta y la mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con DCM tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , anhidro se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 2:1) para proporcionar 5-cianoquinolina 1-óxido **Int-6a-6**.

- 35 **Etapa 2:** Una mezcla de 5-cianoquinolina 1-óxido **Int-6a-6** (1.13 g, 6,66 mmol) y POBr_3 (5.65 g, 20,0 mmol) se calentó a 55 °C durante 1 h, a continuación se añadió hielo-agua y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 10:1) para dar 2-bromoquinolina-5-carbonitrilo **Int-6-6**.

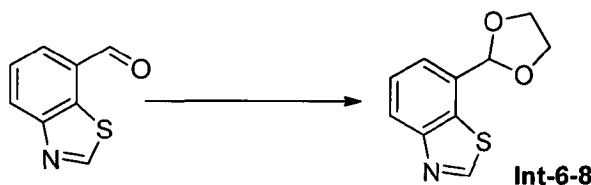
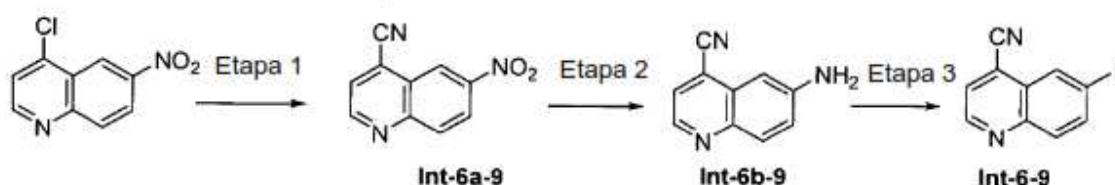
40

Intermedio Int-6-7: 6-Bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

A una solución de 6-bromo-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (220 mg, 1,0 mmol) en DMF seca (5 ml) se añadió NaH (48 mg, 1,2 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) en porciones, y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. A continuación se añadió yoduro de isopropilo (200 mg, 1,2 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y el precipitado se recogió para dar el compuesto del título 6-bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo **Int-6-7**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio Int-6-8: 7-(1,3-Dioxolan-2-il)benzo[d]tiazol

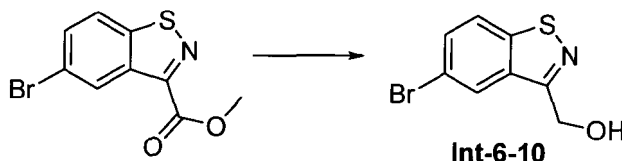
Una mezcla de benzo[d]tiazol-7-carbaldehído (4,2 g, 25,6 mmol), *p*-TsOH (100 mg) y etano-1,2-diol (3,0 ml) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. Después, la solución se secó, se concentró y se purificó por cromatografía para dar el compuesto 7-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]tiazol **Int-6-8**.

**Intermedio Int-6-9:** 6-Yodoquinolina-4-carbonitrilo

Etapa 1: Una mezcla de 4-cloro-6-nitroquinolina (5,0 g, 24,0 mmol), Zn(CN)₂ (5,6 g, 48,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,16 g, 1,0 mmol) en DMF (50 ml) se desgasificó con N₂. La mezcla se agitó a 125 °C durante una noche, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Después, la mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar 6-nitroquinolina-4-carbonitrilo **Int-6a-9**.

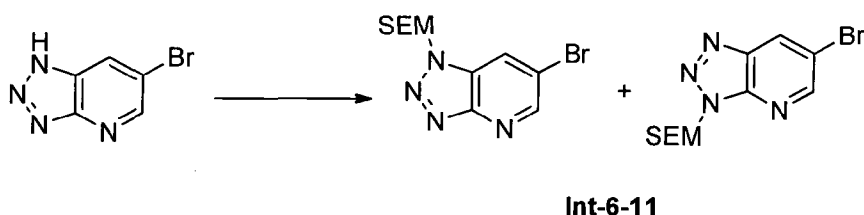
Etapa 2: A una solución de 6-nitroquinolina-4-carbonitrilo **Int-6a-9** (2,2 g, 11,1 mmol) en MeOH (20 ml) a ta se añadió Pd(OH)₂ (200 mg). La reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ a ta durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para dar 6-aminoquinolina-4-carbonitrilo **Int-6b-9**.

Etapa 3: A una mezcla de 6-aminoquinolina-4-carbonitrilo **Int-6b-9** (1,83 g, 10,8 mmol) en agua (10 ml) se añadió una solución concentrada de HCl (3 ml) a 0 °C y el sólido se disolvió. A continuación se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (1,4 g, 20,3 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar la solución a 0 °C durante 20 min, se añadió una solución de KI (5,0 g, 30,1 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se vertió sobre NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar 6-yodoquinolina-4-carbonitrilo **Int-6-9**.

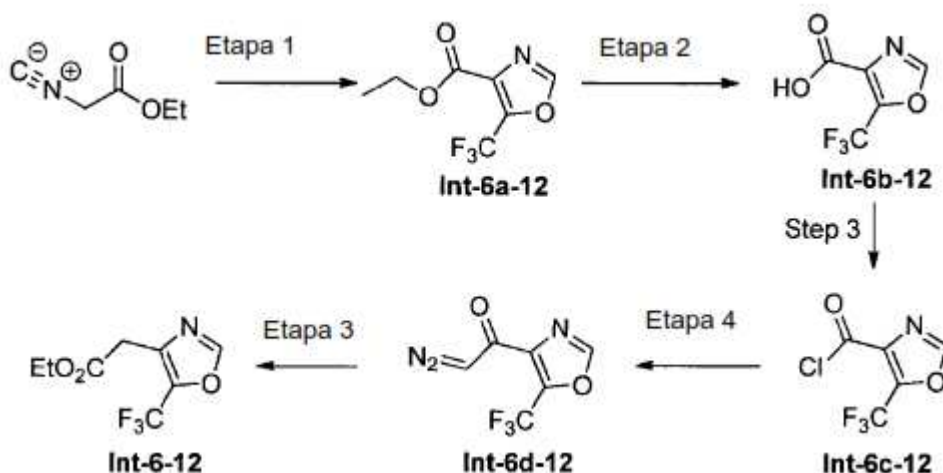
Intermedio Int-6-10: (5-Bromobenzo[d]isotiazol-3-il)metanol

- 5 A una solución de 5-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (2,8 g, 10,3 mmol) en MeOH (30 ml) a ta se añadió lentamente NaBH_4 (760 mg, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N y salmuera. La solución orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar (5-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)metanol **Int-6-10**.

- 10 **Intermedio Int-6-11:** Mezcla de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina y 6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



- 15 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 120 mg, 3,0 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se añadió 6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (400 mg, 2,0 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió SEM-Cl (500 mg, 3,0 mmol) a 0 °C gota a gota y la agitación se continuó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar **Int-6-11** en forma de una mezcla de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina y 6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina.
- 20

Intermedio Int-6-12: 2-(5-(Trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo

- 25 **Etapa 1:** A una mezcla de 2-isocianoacetato de etilo (10,0 g, 88,4 mmol) y DBU (13,2 g, 88,4 mmol) en THF seco (40 ml-) a 0 °C se añadió TFAA (18,7 g, 89 mmol) en THF seco (50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 10 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió H_2O (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxilato de etilo **Int-6a-12**.
- 30

- 35 **Etapa 2:** Una mezcla de 5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxilato **Int-6a-12** (4,8 g, 23,0 mmol), NaOH 1 N (30 ml) and MeOH (50 ml) se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el pH se ajustó a pH = 2 con HCl

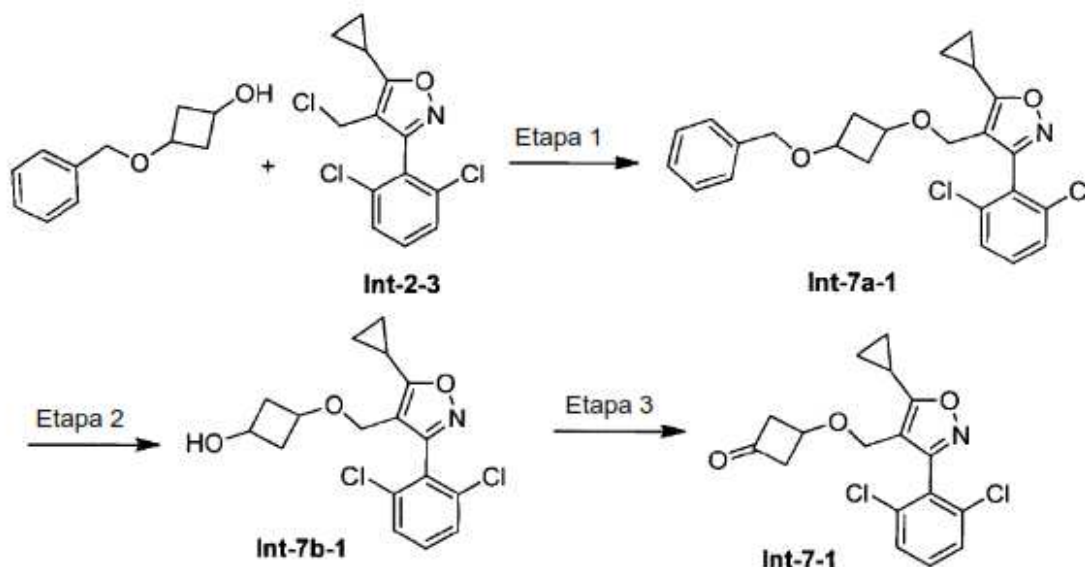
1 N. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, después se concentró a presión reducida, para dar el ácido 5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxílico **Int-6b-12**, sin purificación adicional, se utilizó en la etapa siguiente directamente.

Etapa 3: Una solución del ácido 5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxílico **Int-6b-12** (1,6 g, 8,84 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, a continuación se añadió (COCl)₂ (2,18 g, 22,1 mmol) gota a gota. Después de añadir cuidadosamente una cantidad catalítica de DMF (40 µl), la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el cloruro de 5-(trifluorometil)oxazol-4-carbonilo en bruto **Int-6c-12** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Una solución del cloruro de 5-(trifluorometil)oxazol-4-carbonilo en bruto **Int-6c-12** (2,2 g, 8,84 mmol, t.) en ACN/THF seco (15/15 ml) se enfrió a 0 °C, TMSCHN₂ (2,0 M en Hexano, 9,0 ml, 18 mmol) se añadió gota a gota durante 5 min bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a ta durante 1 h, la reacción se inactivó con una solución diluida de AcOH (0,5 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2x10 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-diazo-1-(5-(trifluorometil)oxazol-4-il)etan-1-ona **Int-6d-12**.

Etapa 5: A una solución de 2-diazo-1-(5-(trifluorometil)oxazol-4-il)etan-1-ona **Int-6d-12** (1,0 g, 0,49 mmol) en EtOH (5 ml), se añadió Ag₂O (556 mg, 0,245 mmol) en varias porciones durante 5 min bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se protegió de la luz, se calentó a 50 °C, y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-(5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo **Int-6-12**.

Intermedio Int-7-1: 3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclobutanona



Etapa 1: A una solución de 3-(benziloxy)ciclobutanol (356 mg, 2,00 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió NaH (60 %, 160 mg, 4,00 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se añadió 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** (602 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 8:1) para dar 4-((3-(benziloxy)ciclobutoxi)methyl)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-7a-1**.

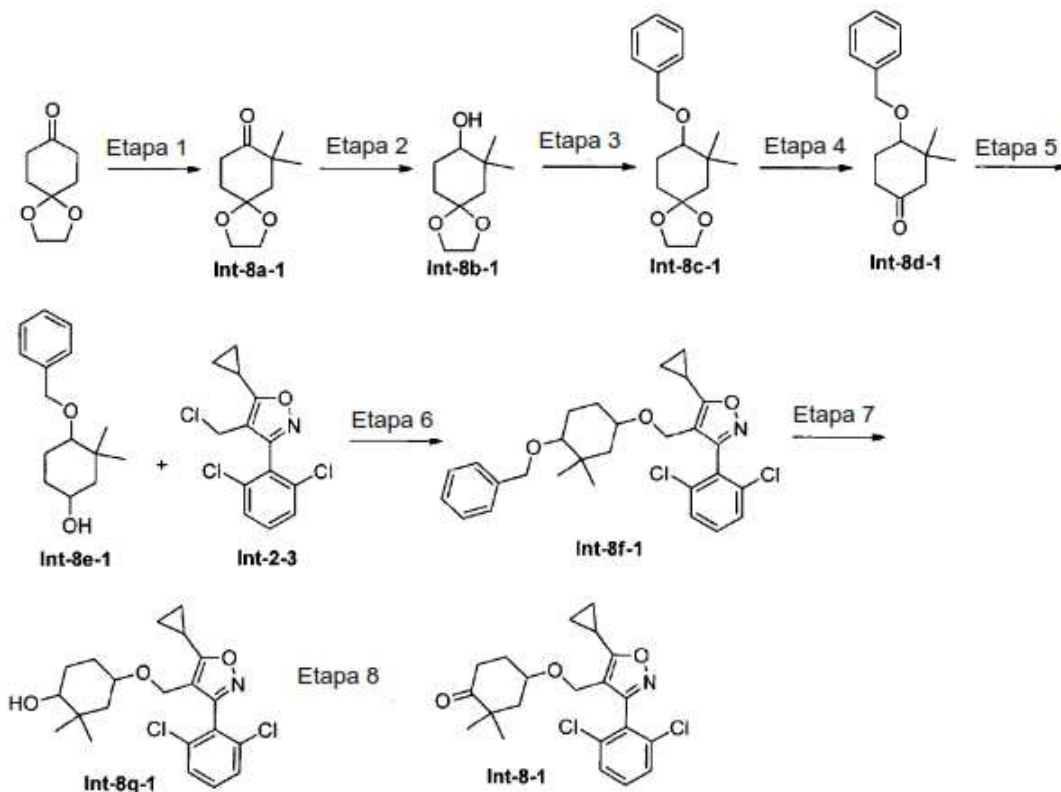
Etapa 2: A una solución de 4-((3-(benziloxy)ciclobutoxi)methyl)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-7a-1** (614 mg, 1,38 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C (150 mg) bajo atmósfera de Ar y después se agitó durante una noche bajo atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclobutanol **Int-7b-1**.

Etapa 3: A una solución de 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclobutanol **Int-7b-1** (294 mg, 0,83 mmol) en MeCN (10 ml) y H₂O (3 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (869 mg, 2,70 mmol) y TEMPO (240 mg, 1,35 mmol) y la solución se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con solución acuosa de Na₂CO₃ y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por

cromatografía (EP/EtOAc = 4:1) para proporcionar 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclobutanona **Int-7-1**.

Intermedio Int-8-1: 4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2,2-dimetilciclohexanona

5



Etapas 1: A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (12,0 g, 76,5 mmol) en THF seco (120 ml) se añadió NaH (60 %, 6,12 g, 153 mmol) bajo atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se añadió Mel (27,2 g, 191 mmol) y se agitó a 10 °C durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 10:1) para dar 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona **Int-8a-1**.

10

Etapas 2: A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona **Int-8a-1** (5,76 g, 31,3 mmol) en MeOH (55 ml) se añadió NaBH₄ (3,57 g, 93,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol **Int-8b-1**.

15

Etapas 3: A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol **Int-8b-1** (500 mg, 2,69 mmol) en DMF seca (8 ml) se añadió NaH (60 %, 215 mg, 5,38 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se añadió bromuro de bencilo (549 mg, 3,23 mmol) y se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 10:1) para dar 8-(benciloxi)-7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano **Int-8c-1**.

20

Etapas 4: A una solución de 8-(benciloxi)-7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano **Int-8c-1** (404 mg, 1,46 mmol) en acetona (10 ml-) se añadió HCl (2 N, 1 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se retiró el disolvente, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexanona **Int-8d-1**.

25

Etapas 5: A una solución de 4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexanona **Int-8d-1** (265 mg, 1,14 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaBH₄ (181 mg, 4,77 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexanol **Int-8e-1**.

30

Etapas 6: A una solución de 4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexanol **Int-8e-1** (229 mg, 0,98 mmol) en DMSO seco (10 ml) se añadió NaH (60%, 78 mg, 1,96 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se añadió 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** (602 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante

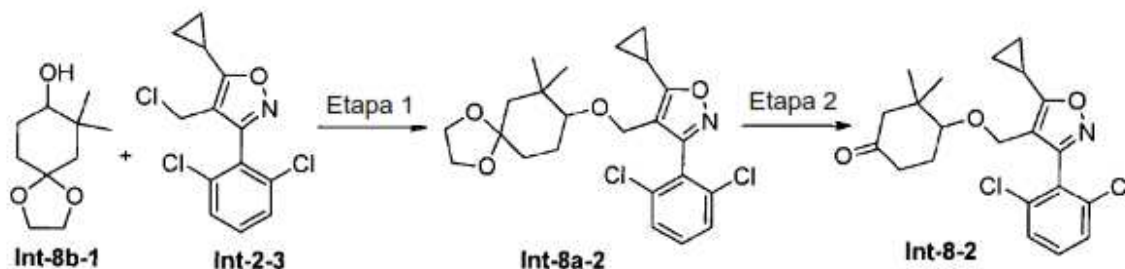
35

una noche, se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 6:1) para dar 4-(((4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexil)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-8f-1**.

Etapa 7: A una solución de 4-(((4-(benciloxi)-3,3-dimetilciclohexil)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-8f-1** (218 mg, 0,44 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió negro de Pd (50 mg) en atmósfera de N_2 , seguido de ácido fórmico (0,5 ml). La mezcla se agitó una noche y se filtró, a continuación el filtrado se lavó con NaHCO_3 ac., se extrajo tres veces con EtOAc. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2,2-dimetilciclohexanol **Int-8 g-1**.

Etapa 8: A una solución de PCC (148 mg, 0,69 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2,2-dimetilciclohexanol **Int-8 g-1** (186 mg, 0,46 mmol) y la solución se agitó a ta durante 1 h, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (EP/EtOAc = 4:1) para dar la 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2,2-dimetilciclohexanona **Int-8-1** racémica.

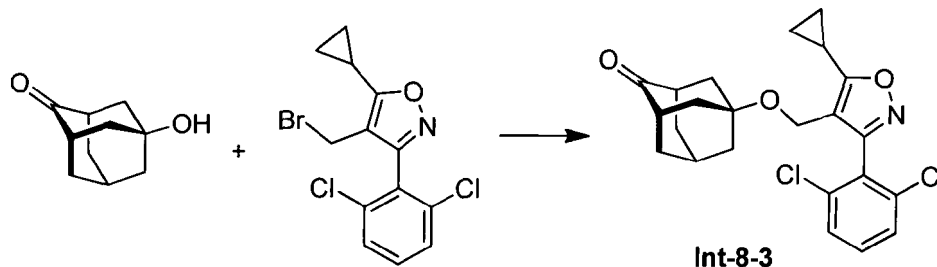
Intermedio Int-8-2: 4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3,3-dimetilciclohexanona



Etapa 1: A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol **Int-8b-1** (372 mg, 2,00 mmol) en DMSO seco (5 ml) se añadió NaH (60 %, 160 mg, 4,00 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se añadió 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-2-3** (602 mg, 2,00 mmol) y se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 8:1) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxi)metil)isoxazol **Int-8a-2**.

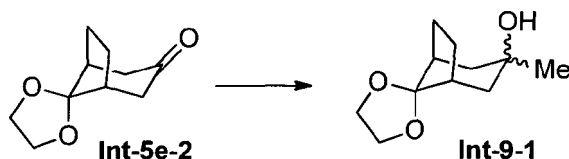
Etapa 2: A una solución de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxi)metil)isoxazol **Int-8a-2** (375 mg, 0,83 mmol) en acetona (5 ml) se añadió HCl (2 N, 1 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación el disolvente se retiró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar la 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3,3-dimetilciclohexanona **Int-8-2** racémica.

Intermedio Int-8-3: (1R,3S,5s,7s)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ona



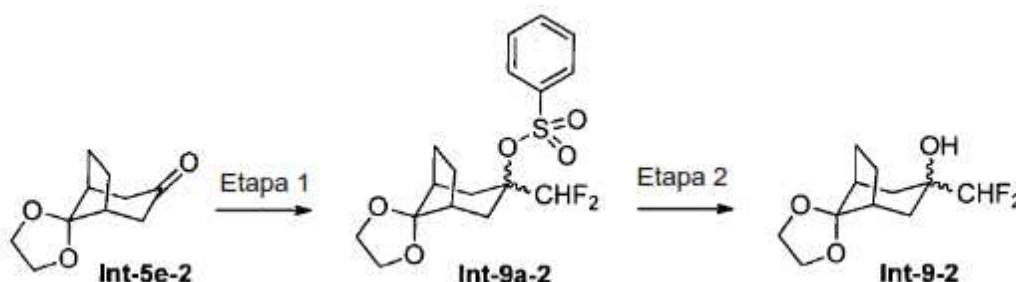
A una suspensión de NaH (120 mg, 3,0 mmol; 60 % en aceite mineral) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió 5-hidroxiadamantan-2-ona (500 mg, 3,0 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación, y se añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (Ejemplo 1, etapa 1) (1,15 g, 3,3 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se enfrió, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar (1R,3S,5s,7s)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ona **Int-8-3**.

Intermedio Int-9-1: (1*R*,5*S*)-3-Metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol



- 5 A una solución de (1*R*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona (500 mg, 2.75 mmol) **Int-5e-2** en THF (10 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (4 ml, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante una noche, se diluyó con NH₄Cl sat. (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas y se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (EP/EtOAc = 5:1) para dar un isómero de (1*R*,5*S*)-3-metilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9-1**.

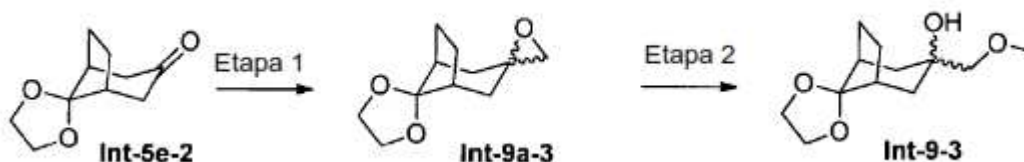
Intermedio Int-9-2: (1*R*,5*S*)-3-(Difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol



- 15 **Etapa 1:** A una solución de (1*R*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona (500 mg, 2.75 mmol) **Int-5e-2** (1,0 g, 5,5 mmol) y PhSO₂CF₂H (1,1 g, 5,5 mmol) en THF (20 ml)/HMPA (2,0 ml) se añadió LiHMDS (5,5 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó vigorosamente a -78 °C durante 2 h, se diluyó un solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) a -78 °C y después se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc = 6:1) para dar (1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il bencenosulfonato **Int-9a-2**.

- Etapa 2:** A una solución de (1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il bencenosulfonato **Int-9a-2** (1,7 g, 4,5 mmol) y Na₂HPO₄ (1,9 g, 13,5 mmol) en MeOH seco (50 ml) se añadió Na/amalgama de Hg (Na 10 % en peso en Hg, contenido de sodio neto 13,5 mmol) a -20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C a 0 °C durante 1 h. La fase líquida se decantó y el residuo sólido se lavó con Et₂O. A continuación, el sólido se trató con azufre elemental en polvo para destruir el residuo de mercurio. El disolvente de la fase orgánica combinada se retiró al vacío, se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con Et₂O tres veces. La fase etérea combinada se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía (EP/EtOAc = 5:1) para dar un isómero de (1*R*,5*S*)-3-(difluorometil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9-2**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,48 (t, J = 56,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,85 (s, 4H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H).

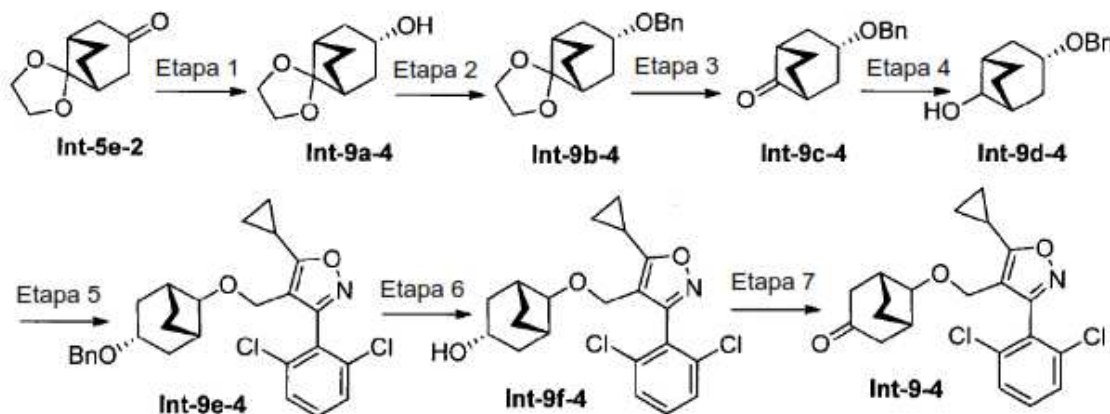
Intermedio Int-9-3: (1*R*,5*S*)-3-(Metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol



- 35 **Etapa 1:** A una solución de yoduro de trimetil-oxo-sulfonio (500 mg, 2,2 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió NaH (al 60% en aceite mineral) (182 mg, 4,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, a continuación se añadió (1*R*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona (500 mg, 2.75 mmol) **Int-5e-2** (376 mg, 2,0 mmol) en DMSO (4,0 ml.) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml-), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 5:1) para dar oxirano **Int-9a-3**.

Etapla 2: A una solución de oxirano **Int-9a-3** (324 mg, 1,6 mmol) en CH₃OH (15 ml) se añadió CH₃ONa (268 mg, 4,9 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 3:1) para dar un isómero de (1*R*,5*S*)-*S*-(metoximetil)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9-3**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,95-3,90 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,92-1,68 (m, 6H).

Intermedio Int-9-4: (1*R*,5*S*)-8-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-3-ona



Etapla 1: A una mezcla de (1*R*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona **Int-5e-2** (7,0 g, 38,5 mmol) en MeOH/DCM (10 ml/40 ml) se añadió NaBH₄ (1,46 g, 38,5 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se vertió sobre una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:3) para proporcionar el exo isómero puro (1*R*,3*S*,5*S*)- espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9a-4**.

Etapla 2: Al compuesto (1*R*,3*S*,5*S*)-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol **Int-9a-4** (1,2 g, 6,5 mmol) en DMF seca (20 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite; 782 mg, 19,5 mmol) lentamente a 0 °C, a continuación la mezcla se agitó a ta durante 40 min y se añadió BnBr (1,67 g, 9,77 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se diluyó lentamente con una solución saturada de NH₄Cl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:8) para dar (1*R*,3*S*,5*S*)-*S*-(benciloxi)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolano] **Int-9b-4**. HPLC quiral (columna OJ-H 4,6 x 250 mm 5 µm; Eluyente: CO₂/MeOH 4:1, (H₄OMe) al 0,2 %; flujo: 2,4 ml/minuto; w = 214 a 359 nm; T = 39,8 °C): tiempo de retención 3,40 min.

Etapla 3: Al compuesto (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolano] **Int-9b-4** (1,52 g, 5,54 mmol) en acetona (30 ml) se añadió HCl 2 N (8 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:6) para dar (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-9c-4**.

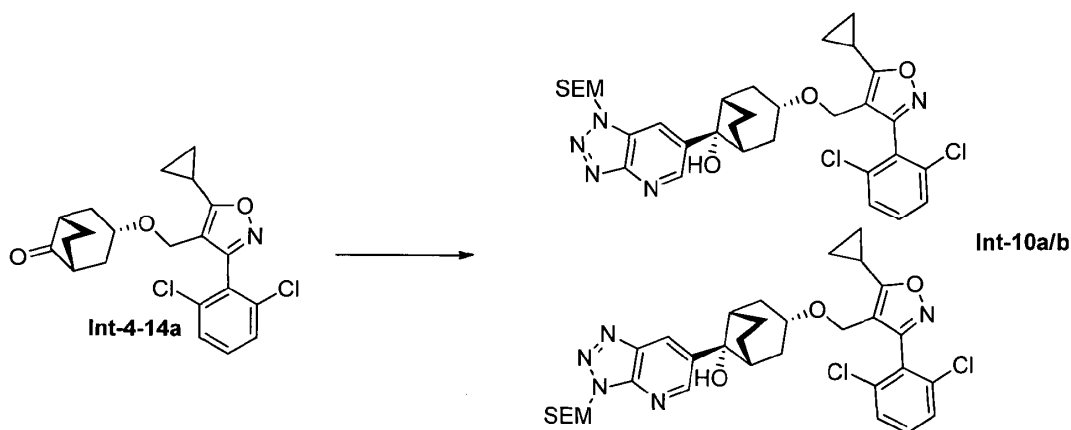
Etapla 4: Al compuesto (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-9c-4** (892 mg, 3,87 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH₄ (366 mg, 9,68 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:3) para dar (1*R*,3*S*,5*S*)-*S*-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-5-ol **Int-9d-4** como un único isómero. HPLC quiral (columna AD-H 4,6 x 250 mm 5 µm; Eluyente: CO₂/MeOH 7:3, (H₄OMe) al 0,2 %; flujo: 2,1 ml/minuto; w = 214 a 359 nm; T = 39,9 °C): tiempo de retención 4,37 min.

Etapla 5: A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral; 395 mg, 9,88 mmol) en DMSO seco (25 ml) a 0 °C se añadió (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **Int-9d-4** in DMSO seco (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, a continuación se añadió 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,50 g, 4,94 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 4 h, se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía (EtOAc/PE = 1:5) para dar 4-(((1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-8-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-9e-4**.

Etapla 6: Al compuesto 4-(((1*R*,3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)biciclo[3.2.1]octan-8-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol **Int-9e-4** (830 mg, 1,67 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió HCOOH (2,0 ml) y Pd (400 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 8 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró, el disolvente se retiró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM = 1:10) para dar (1*R*,3*S*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-3-ol **Int-9f-4**.

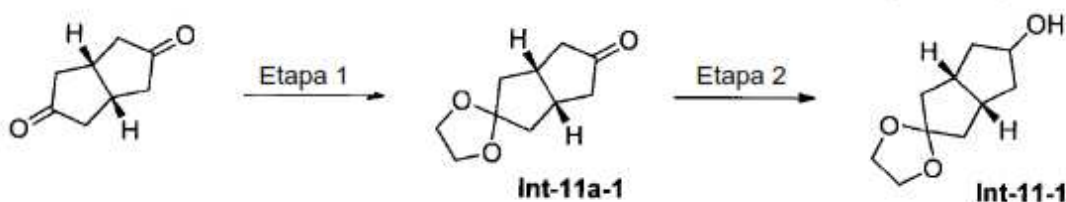
Etapla 7: Al compuesto (1*R*,3*s*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-3-ol **Int-9f-4** (543 mg, 1,33 mmol) en acetona (30 ml) se añadió IBX (745 mg, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h, se filtró y el disolvente se retiró para dar el isómero individual (1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-3-ona **Int-9-4**.

Los intermedios Int-10a/b: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol y (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y una mezcla de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina y 6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina **Int-6-11**, la síntesis proporcionó ((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol y (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **Int-10a/b**, se separaron los isómeros (regioisómeros SEM no asignados).

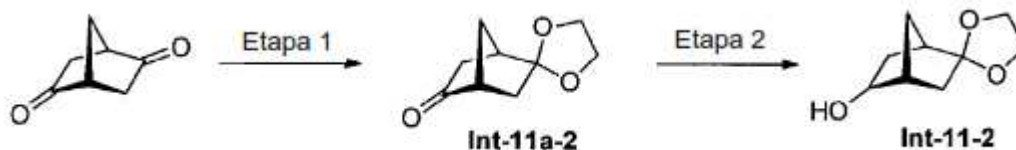
Intermedio Int-11-1: (3*a*'*H*,6*a*'*S*)-Hexahidro-1'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol



Etapla 1: A una solución de (3*a**s*,6*a**s*)-tetrahidropentaleno-2,5(1*H*,3*H*)-diona (500 mg, 3,62 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió etilenglicol (226 mg, 3,65 mmol) y TsOH (20 mg) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (3*a*'*H*,6*a*'*S*)-tetrahidro-1'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*)-ona **Int-11 a-1**.

Etapla 2: A una solución de (3*a*'*H*,6*a*'*S*)-tetrahidro-TH-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*)-ona **Int-11a-1** (495 mg, 2,72 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaBH₄ (259 mg, 6,80 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/EtOAc = 9:1) para dar (3*a*'*R*,6*a*'*S*)-hexahidro-1'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol **Int-11-1**.

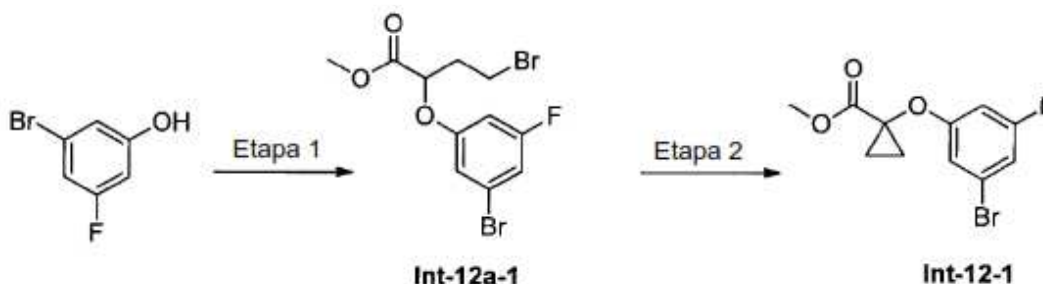
Intermedio Int-11-2: (1*R*,4*R*)-Espiró[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol



5 **Etapa 1:** Análogamente a lo descrito para el intermedio Int-11 a-1 usando (1*R*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptano-2,5-diona como material de partida, el intermedio (1*R*,4*R*)-espiró[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona **Int-11a-2** se sintetizó.

10 **Etapa 2:** Análogamente a lo descrito para el intermedio Int-11-1 usando (1*R*,4*R*)-espiró[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona **Int-11a-2** como material de partida, el intermedio (1*R*,4*R*)-espiró[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol **Int-11-2** se sintetizó.

Intermedio Int-12-1: 1-(3-Bromo-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo



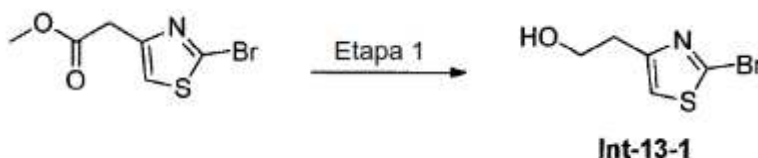
15 **Etapa 1:** A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (1,0 g, 5,26 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (0,73 g, 5,26 mmol) y 2,4-dibromobutanoato de metilo (1,36 g, 5,26 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 10:1) para producir 4-bromo-2-(3-bromo-5-fluorofenoxi)butanoato de metilo **Int-12a-1**.

20

Etapa 2: A una solución de 4-bromo-2-(3-bromo-5-fluorofenoxi)butanoato de metilo **Int-12a-1** (500 mg, 1,36 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -15 °C y se añadió *tert*-butóxido de potasio (183 mg, 1,63 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 5 h a ta, se vertió en EtOAc (50 ml) y 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 10:1) para producir 1-(3-bromo-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo **Int-12-1**.

25

30 **Intermedio Int-13-1:** 2-(2-Bromotiazol-4-il)etanol



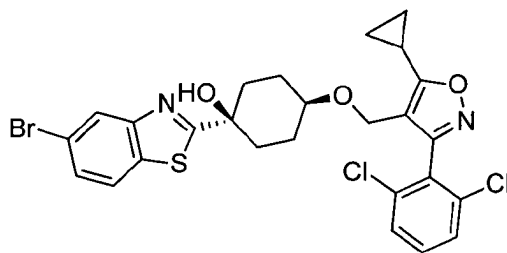
A una solución de 2-(2-bromotiazol-4-il)acetato de metilo (100 mg, 0,43 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH₄ (82 mg, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se condensó al vacío para dar 2-(2-bromotiazol-4-il)etanol **Int-13-1**.

35

Ejemplos

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos de los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos son solamente medios para representar ejemplos de la invención y en ninguna forma suponen un límite de la invención.

Ejemplo 1: (1s,4s)-1-(5-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**1**)



Etapla 1: 4-(Bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**1a**)

Una solución de tribromuro de fósforo (10,48 g, 38,7 mmol, 3,64 ml) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (5,0 g, 17,60 mmol) en DCM (145 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 20 min. más a 0 °C, seguido de 20 min. a ta. La mezcla se inactivó añadiéndola lentamente a una solución acuosa en agitación de NaHCO₃ (250 ml) a 0 °C y la agitación se continuó durante 10 min. más a 0 °C para permitir que se realice el desprendimiento de gases. Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título **1a** (3,01 g, 49%).

Etapla 2: 4-((1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (**1b**)

Se añadió hidruro de sodio (0,629 g, 15,73 mmol, 60%) a una solución agitada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (2,370 g, 14,98 mmol) en ACN (anhidro) (40 ml) a ta y después se agitó a ta durante 15 min. A continuación, se añadió el intermedio **1a** (2,60 g, 7,49 mmol) puro y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. (20 ml). El ACN se retiró a presión reducida. La fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando elución en gradiente con EtOAc de 5% a 50% en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron, y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título **1b** (2,20 g, 75% de pureza según CLEM, 45,7 %).

Etapla 3: 4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**1c**)

Una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1,0 M, 20 mmol, 20,0 ml) se añadió a una solución agitada del intermedio **1b** (2,20 g, 3,89 mmol) en acetona (40,0 ml) a ta. Después, la mezcla se agitó y se calentó a 40 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta y se basificó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) a pH~8. La acetona se retiró a presión reducida y la fase acuosa residual se extrajo con EtOAc (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando elución en gradiente con EtOAc de 5% a 65 % en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron, y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título **1c** (1,60 g, 99 %).

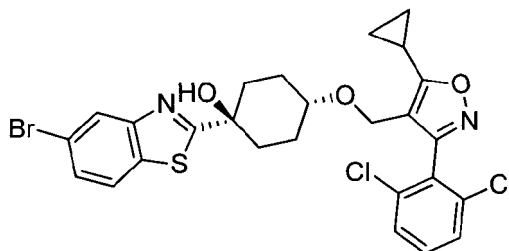
Etapla 4: (1s,4s)-1-(5-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**1**)

Una solución de *n*-butilitio, (4,37 mmol, 1,75 ml, 2,5 M en hexanos) se añadió gota a gota durante 5 min. a una solución agitada de 2,5-dibromobenzo[d]tiazol (1,281 g, 4,37 mmol) en THF anhidro (35 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. y una solución del intermedio **1c** (1,33 g, 3,50 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. a la mezcla a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se inactivó mediante la adición de agua (2,0 ml). El enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción inactivada se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró para retirar la mayoría del THF. La fase acuosa se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando elución en gradiente con EtOAc de 10 % a 100 % en heptano. Dos fracciones de producto se combinaron y se concentraron a sequedad, y cada producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando elución en gradiente con MeOH de 0 % a 2,0 % en DCM. Las fracciones de producto principales combinadas se concentraron a sequedad, dando el compuesto del título (**1**: Isómero mayoritario, 1,14 g, 55%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,67-7,49 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,26-3,18 (m,

1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 4H). EM: m/z [M+H]⁺ 593/595/597.

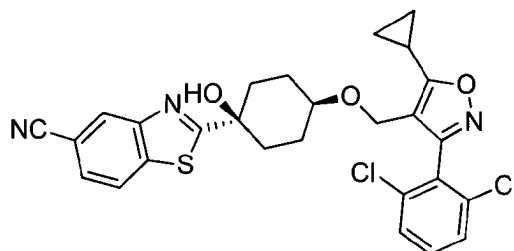
Los experimentos de RMN 2D indican que los dos sustituyentes del oxígeno en el anillo de ciclohexilo están orientados en *cis* entre sí.

Ejemplo 2: (1*r*,4*r*)-1-(5-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**2**)



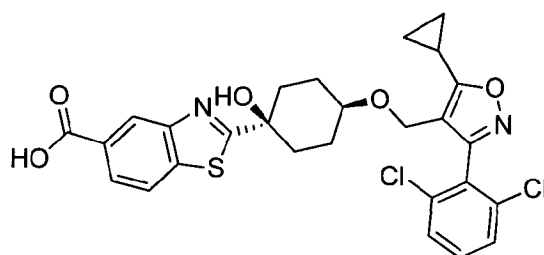
El compuesto del título se aisló como el producto minoritario de la Etapa 4 del Ejemplo 1 (**2**: 75 mg, 3,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,165 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 1H), 6,11 (s, a, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,76-1,453 (m, 6H), 1,30-1,03 (m, 4H). EM: m/z [M+H]⁺ 593/595/597.

Ejemplo 3: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-5-carbonitrilo (**3**)



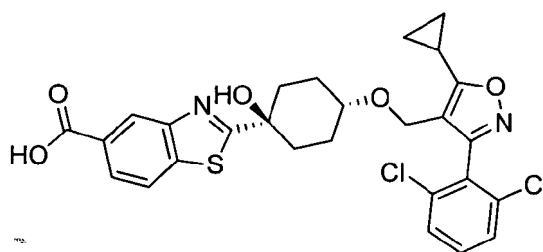
Una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (250 mg, 0,421 mmol) y cianuro de cinc (49,4 mg, 0,421 mmol) en DMF anhidra (5,0 ml) en un vial para microondas a ta se purgó abundantemente durante 10 min. con nitrógeno gaseoso. A continuación, se añadieron Pd₂(dba)₃ (38,5 mg, 0,042 mmol) y XantPhos (24,34 mg, 0,042 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo abundantemente con nitrógeno gaseoso durante 5 min. El vial se tapó y se calentó en un microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando una elución en gradiente de EtOAc de 20% a 70% en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron, y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título, el Ejemplo 3 (138 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,36-3,20 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,49-1,33 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 4H). EM: m/z [M+H]⁺ 540/542.

Ejemplo 4: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-5-carboxílico (**4**)



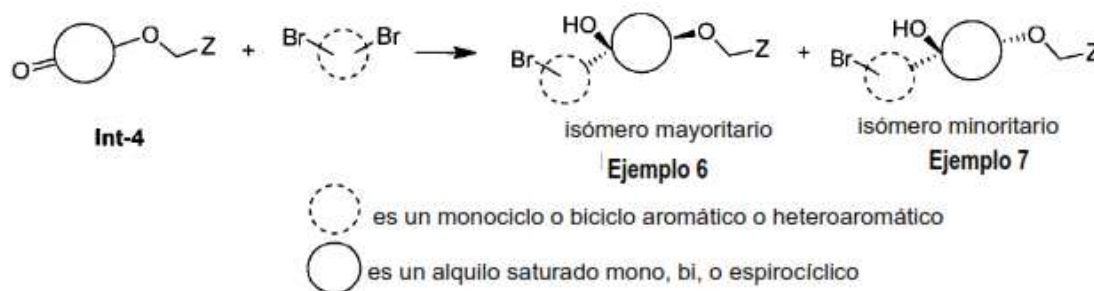
Una solución de NaOH, solución acuosa al 40 % (900 mg, 9,00 mmol, 0,90 ml) se añadió a una solución en agitación del Ejemplo 3 (360 mg, 0,666 mmol) en EtOH (5,0 ml) en un vial con tapón roscado de 8 ml a ta. El vial se cerró y se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución acuosa de HCl 1 M (20 ml) y EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1x15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el ACN se retiró a presión reducida. La solución acuosa remanente se acidificó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de HCl 1 M a pH~4. Se formó un precipitado durante la adición. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se enjuagaron con agua (2x 5 ml), se recogieron y se secaron con alto vacío a ta durante la noche para dar el compuesto del título 4 e (122 mg, 24%). ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,2 (s, a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 4H). EM: m/z [M-H]⁻ 557/559.

Ejemplo 5: Ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-5-carboxílico (**5**)



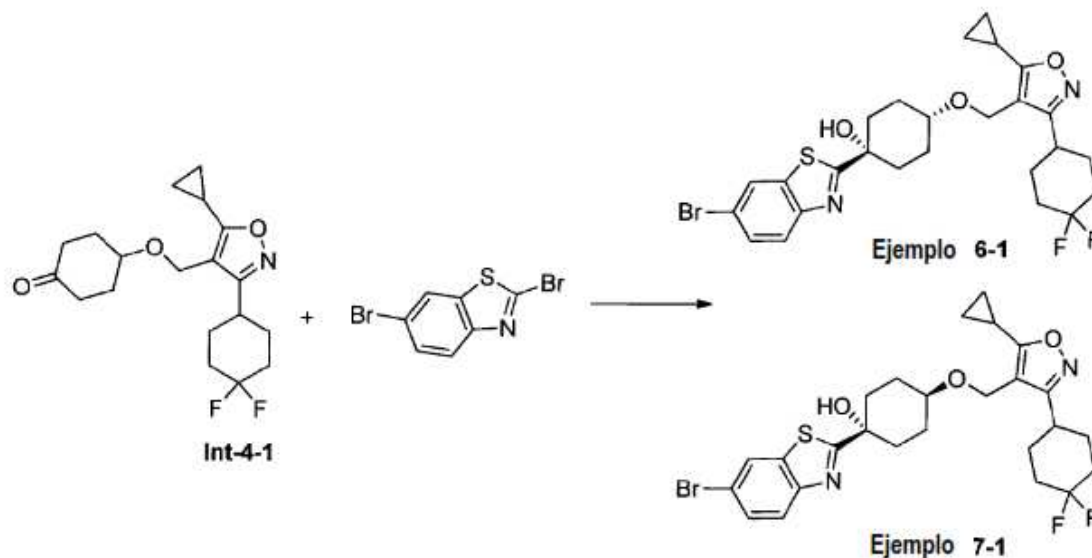
El Ejemplo 5 se preparó a partir del Ejemplo 2 siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,2 (s, a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,21-1,10 (m, 4H). EM: m/z [M-H]⁻ 557/559.

Procedimiento General 1A para la Síntesis del Ejemplo 6/7



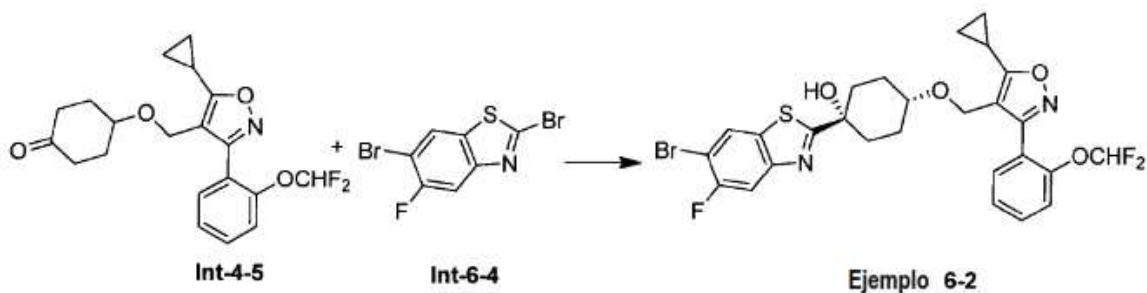
Una solución de cetona (1,0 equiv.) y bromuro (1,2 equiv.) en THF seco se enfrió a -78 °C, a continuación se añadió *n*-BuLi (1.33 equiv.) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó con TLC prep. o cromatografía ultrarrápida para dar el isómero mayoritario **6** y el isómero minoritario **7**. (Es posible que el isómero minoritario no se aísle.)

Ejemplo 6-1 y Ejemplo 7-1: (1*s*,4*s*)-1-(6-Bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-1**) y (1*r*,4*r*)-1-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**7-1**)



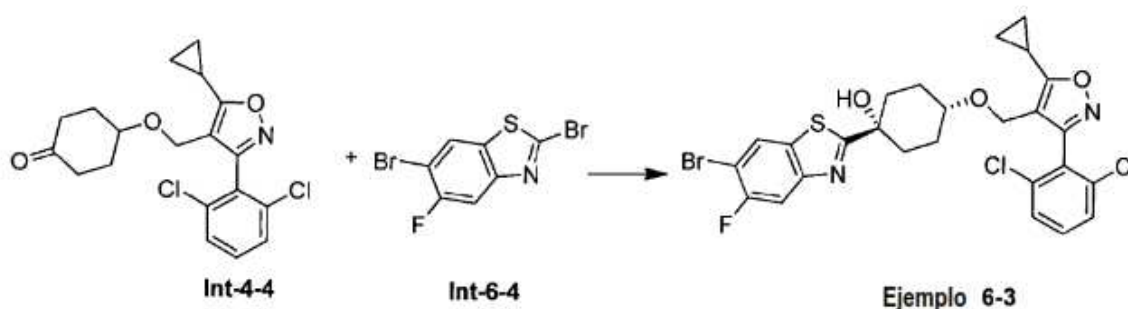
5 Siguiendo el procedimiento general **1A**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-1** (420 mg, 1,2 mmol) y 2,6-dibromobenzo[*d*]tiazol, el compuesto del título (1*s*,4*s*)-1-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-1**) y (1*r*,4*r*)-1-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**7-1**) se sintetizaron y se purificaron por TLC prep. (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

Ejemplo 6-2: (1*s*,4*s*)-1-(6-Bromo-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol



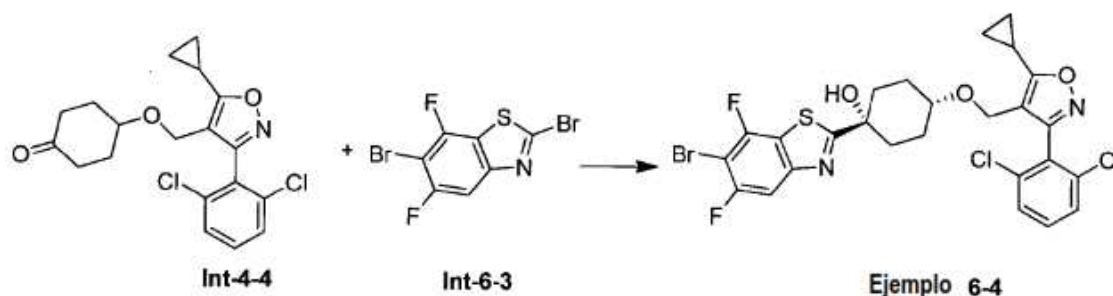
15 Siguiendo el procedimiento general **1A**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-5** and 2,6-dibromo-5-fluorobenzo[*d*]tiazol **Int-6-4**, el compuesto del título (1*s*,4*s*)-1-(6-bromo-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-2**) se sintetizó y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 2:1). El isómero minoritario no se aisló.

Ejemplo 6-3: (1s,4s)-1-(6-Bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol



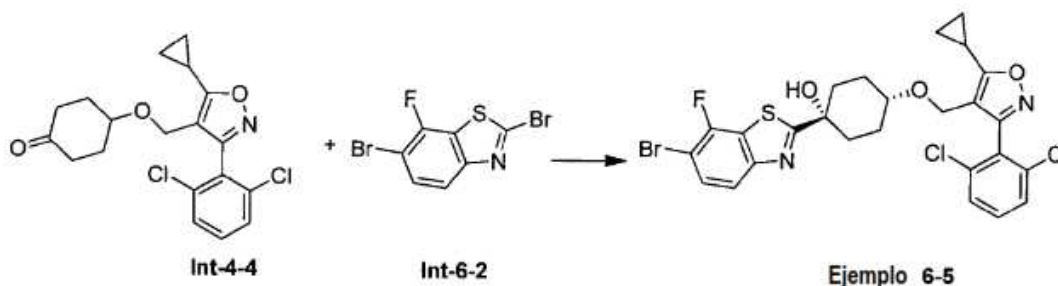
Seguendo el procedimiento general **1A**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 2,6-dibromo-5-fluorobenzo[d]tiazol **Int-6-4**, el compuesto del título (1s,4s)-1-(6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-3**) se sintetizó y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 2:1). El isómero minoritario no se aisló.

Ejemplo 6-4: (1s,4s)-1-(6-Bromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol

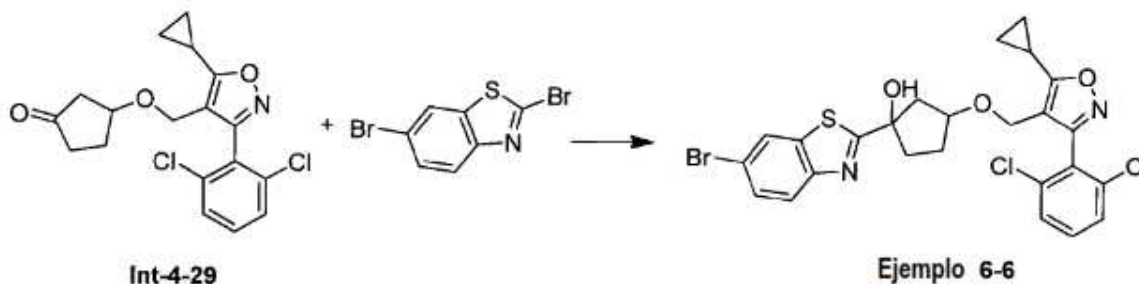


Seguendo el procedimiento general **1A**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 2,6-dibromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol **Int-6-3**, el compuesto del título (1s,4s)-1-(6-bromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-4**) se sintetizó y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 2:1). El isómero minoritario no se aisló.

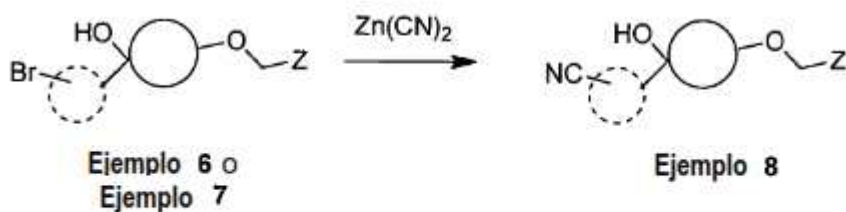
Ejemplo 6-5: (1s,4s)-1-(6-Bromo-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol



Seguendo el procedimiento general **1A**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 2,6-dibromo-7-fluorobenzo[d]tiazol **Int-6-2**, el compuesto del título (1s,4s)-1-(6-bromo-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-5**) se sintetizó y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 2:1). El isómero minoritario no se aisló.

Ejemplo 6-6: 1-(6-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanol

- 5 En un vial seco bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 2,6-dibromobenzo[d]tiazol (105 mg, 0,36 mmol) en THF (2.2 ml.) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C. Se añadió a continuación una solución de n-butil litio 1,6 M en hexanos (0,22 ml, 0,36 mmol) se añadió a continuación gota a gota y la solución se agitó durante 20 min a -78 °C. 3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanona (**Int-4-29**, 105 mg, 0,29 mmol) disuelta en THF (0,5 ml) se añadió a continuación gota a gota y la reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. La reacción se interrumpió con agua y se dejó calentar a ta, después se trató con EtOAc. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (ISCO, 12 g sílice GOLD, EtOAc 0-100 % en hexanos) proporcionó el compuesto diana 1-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanol (**6-6**).

Procedimiento General 1B para la Síntesis del Ejemplo 8

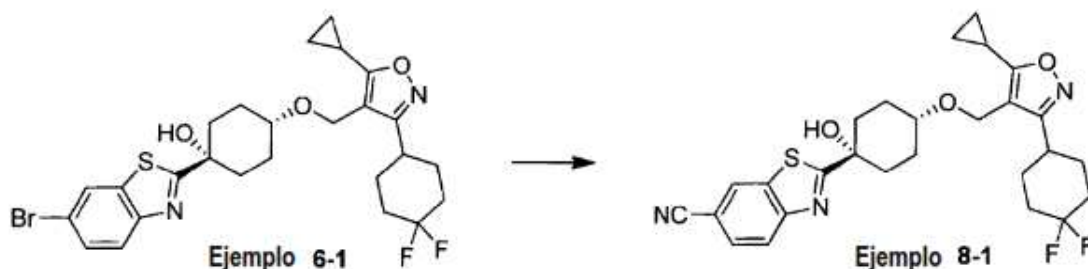
○ es un monociclo o bíciclo aromático o heteroaromático
 ○ es un alquilo saturado mono, bi, o espirocíclico

- 20 Una solución de bromuro (1,0 equiv.), ZnCN₂ (1,0 a 1,5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,1 equiv.), Xantphos (0,1 equiv.) en DMF se agitó a 110 °C durante una noche bajo atmósfera de Ar. La mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron y se purificaron por TLC prep. o cromatografía ultrarrápida para proporcionar el ejemplo **8-1**.

Procedimiento General Alternativo 1B2 para la Síntesis del Ejemplo 8

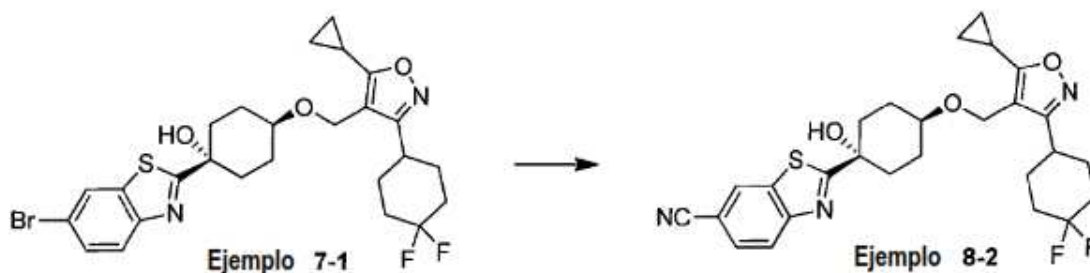
- 25 Una suspensión de bromuro (1 equiv.) y cianuro de cinc (2 equiv.) en DMF (aprox. 40 vol.) en un vial para microondas a ta se purgó abundantemente durante 10 min con Ar. A continuación se añadieron Pd₂(dba)₃ (20 mol%) y Xantphos (20 mol%) bajo atmósfera de Ar. La mezcla resultante se calentó en un horno microondas a 110 °C durante 1-2 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar los productos de cianuro.

Ejemplo 8-1: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



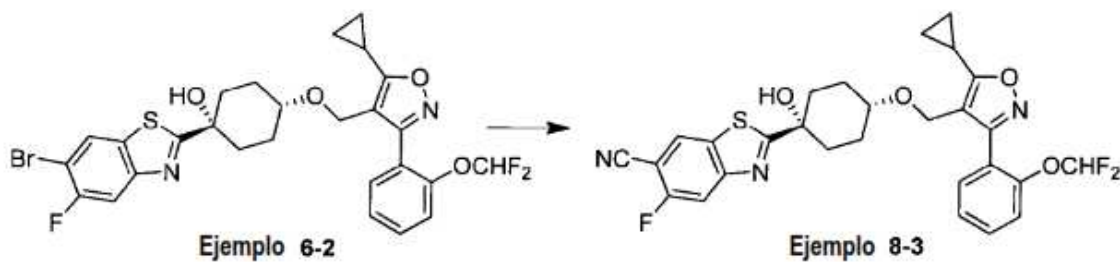
5 Siguiendo el procedimiento general **1B**, partiendo del ejemplo (1s,4s)-1-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (6-1), el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-1**) se sintetizó.

10 **Ejemplo 8-2:** 2-((1r,4r)-4-((5-Ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento general **1B**, partiendo del ejemplo (1r,4r)-1-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (7-1), el compuesto del título 2-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-2**) se sintetizó.

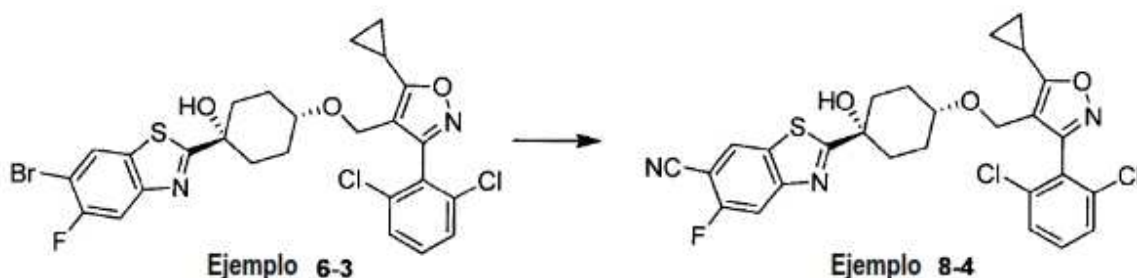
20 **Ejemplo 8-3:** 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento general **1B**, partiendo del ejemplo (1s,4s)-1-(6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-2**), el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-3**) se sintetizó. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,48 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 7H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 4H), protón del hidroxilo no resuelto.

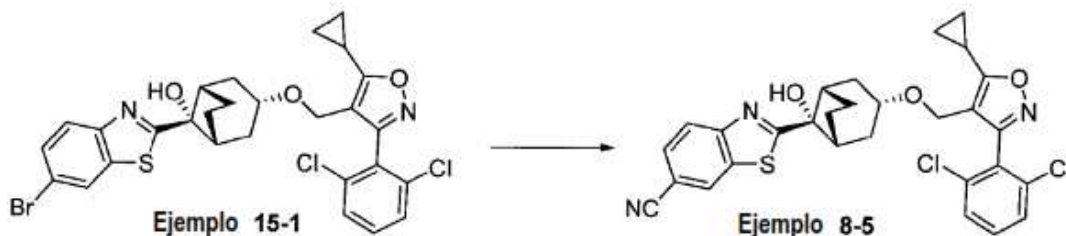
30

Ejemplo 8-4: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



5 Siguiendo el procedimiento general **1B**, partiendo del ejemplo (1*s*,4*s*)-1-(6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-3**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-4**).

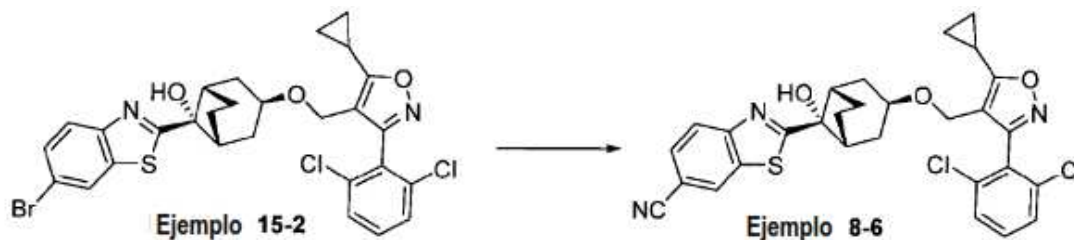
10 **Ejemplo 8-5:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-1**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-5**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,43-1,41 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 4H). EM (IEN): m/z 566,1 (M+1)⁺.

20

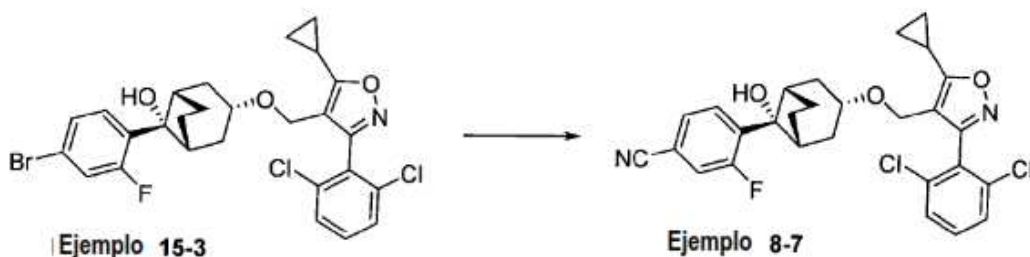
Ejemplo 8-6: 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-2**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-6**).

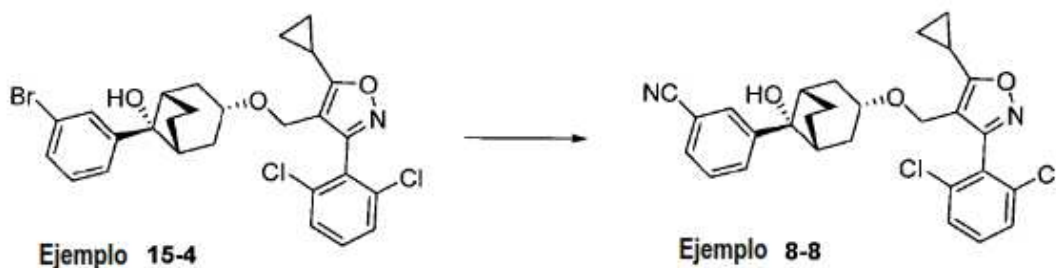
30

Ejemplo 8-7: 4-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo



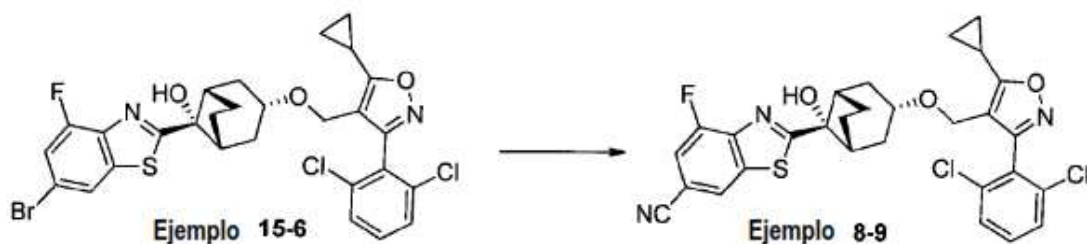
5 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-3**), se sintetizó el compuesto del título 4-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo (**8-7**).

10 **Ejemplo 8-8:** 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzonitrilo



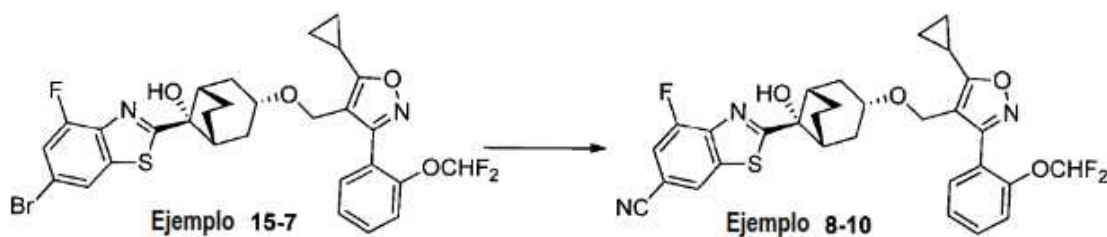
15 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(3-bromofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-4**), se sintetizó el compuesto del título 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzonitrilo (**8-8**).

20 **Ejemplo 8-9:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



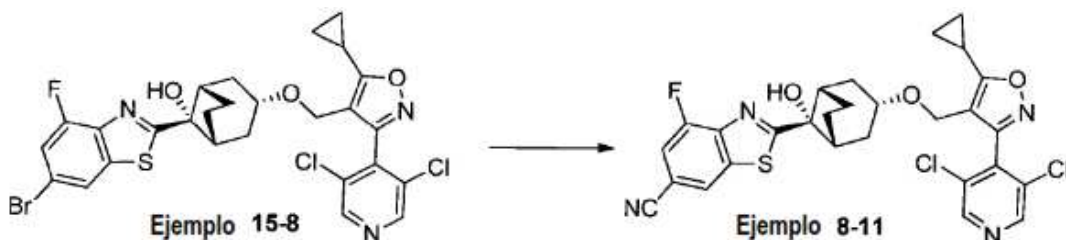
25 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-6**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-9**). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,57 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 4H).

Ejemplo 8-10: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



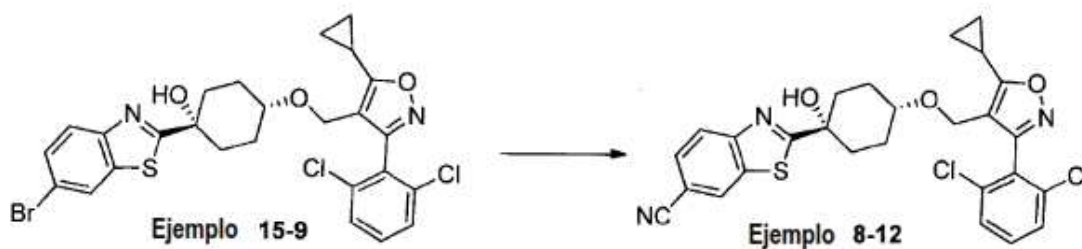
Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-7**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-10**).

Ejemplo 8-11: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



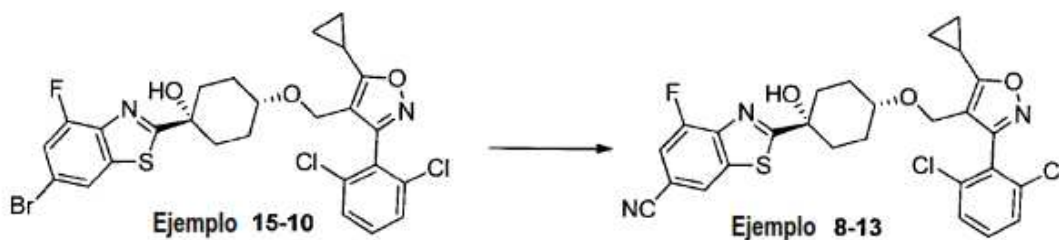
Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-8**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-11**).

Ejemplo 8-12: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



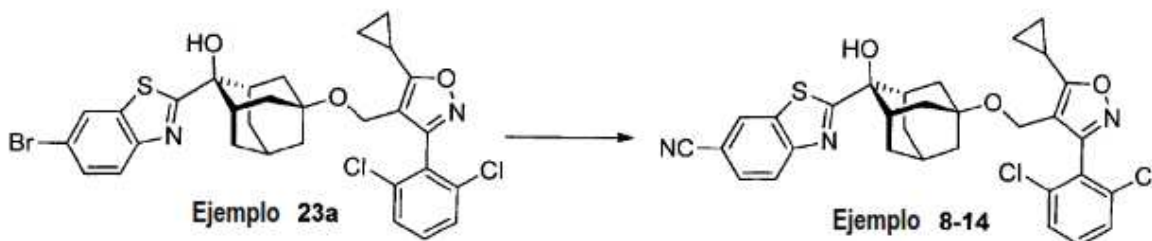
Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*s*,4*s*)-1-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**15-9**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-12**).

Ejemplo 8-13: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



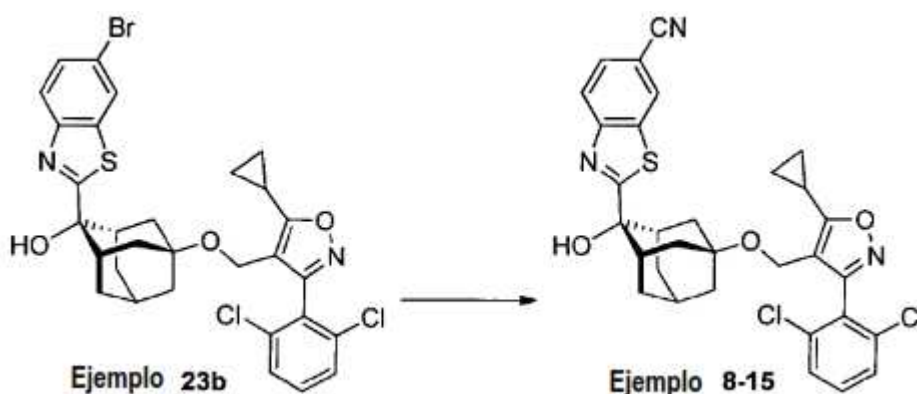
5 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1s,4s)-1-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**15-10**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-13**).

10 **Ejemplo 8-14:** 2-((1R,2r,3S,5s,7s)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



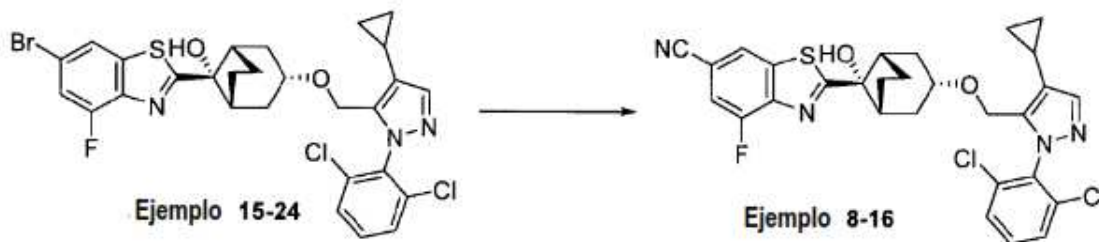
15 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1R,2r,3S,5s,7s)-2-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol (**23a**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1R,2r,3S,5s,7s)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-14**).

20 **Ejemplo 8-15:** 2-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



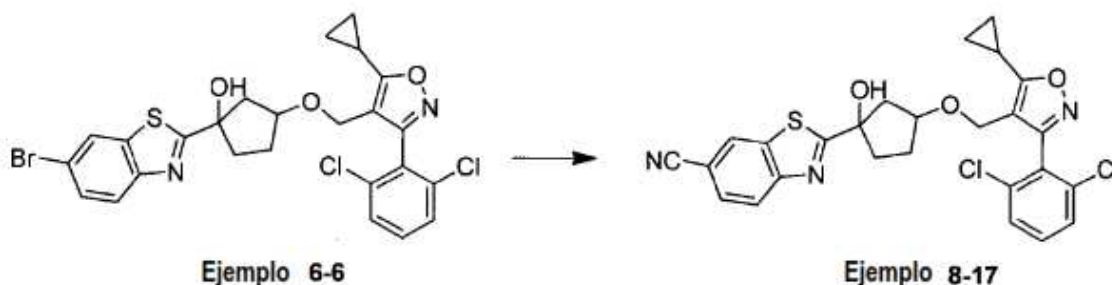
25 Siguiendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1R,2s,3S,5s,7s)-2-(6-bromo-5 benzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol (**23b**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-15**).

Ejemplo 8-16: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



Seguendo el procedimiento general **1B2**, partiendo del ejemplo (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**15-24**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**8-16**).

Ejemplo 8-17: 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclopentil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



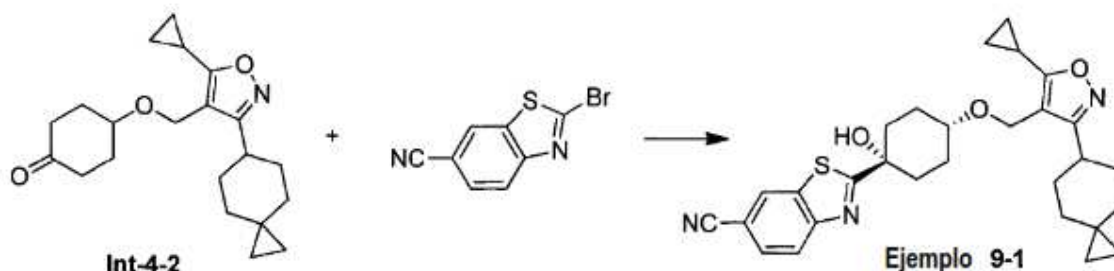
En un vial para microondas se introdujo 1-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclopentanol (**6-6**, 92 mg, 0,16 mmol), cianuro de cinc (26 mg, 0,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,02 mmol), y Xantphos (9 mg, 0,02 mmol). El vial se cerró herméticamente, se purgó, y se llenó con nitrógeno tres veces. Se añadió DMF (4 ml) y la mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. Después de enfriar a ta, la mezcla 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 y la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (ISCO 12 g GOLD sílice, EtOAc 0-70% en hexanos) dio el producto 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclopentil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**8-17**).

Procedimiento General 1C para la Síntesis del Ejemplo 9 y Ejemplo 10



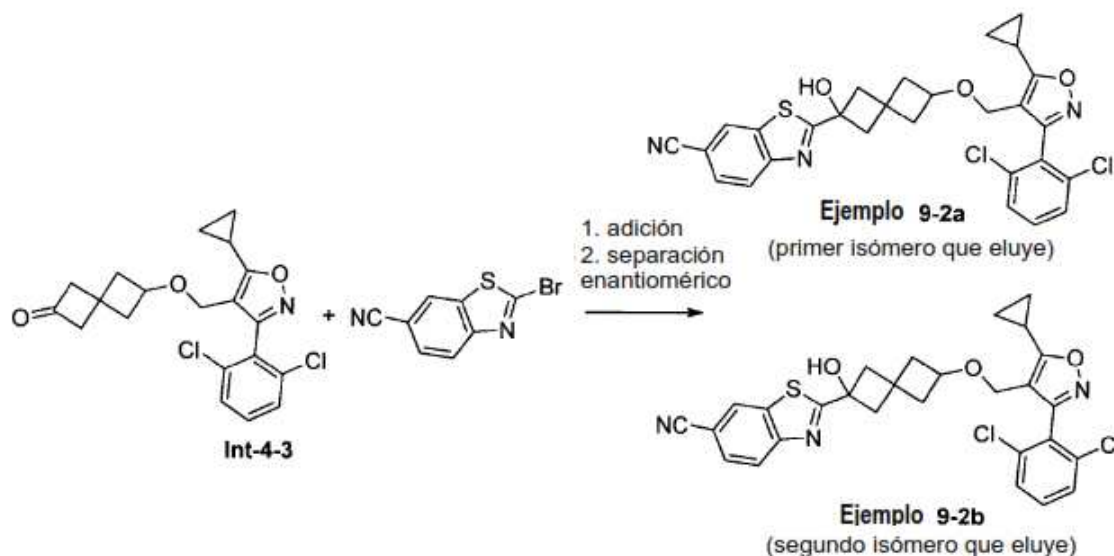
Una solución de cetona (1,0 equiv.) y bromuro (1,0 a 1,2 equiv.) en THF seco se enfrió a -78 °C, a continuación se añadió *n*-BuLi (1,0 a 1,2 equiv.) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó con TLC prep. o cromatografía ultrarrápida para dar el isómero mayoritario **9** y el isómero minoritario **10**. (Es posible que el isómero minoritario no se aisle.)

Ejemplo 9-1: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



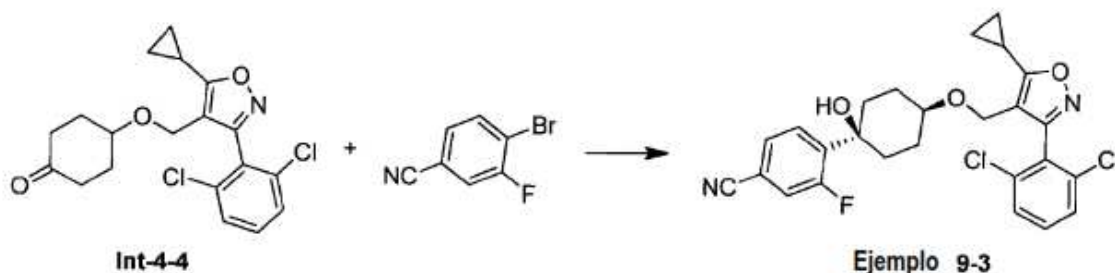
Seguendo el procedimiento general 1C, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-2**) y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-1**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-2a y Ejemplo 9-2b: 2-(6-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2a**, primer enantiómero que eluyó) y 2-(6-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2b**, segundo enantiómero que se eluyó)



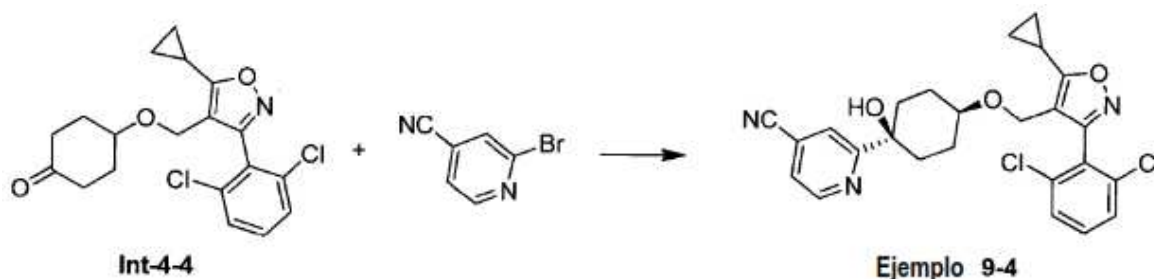
Seguendo el procedimiento general 1C, partiendo del intermedio 6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)espiro[3.3]heptan-2-ona **Int-4-3** (300 mg) y 2-bromo-benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (184 mg), se obtuvo un racemato que se purificó por TLC prep. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$). La separación enantiomérica mediante HPLC quiral proporcionó 2-(6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2a**, primero que eluyó) y el enantiómero 2-(6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2b**, segundo que eluyó).

Ejemplo 9-3: 4-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobenzonitrilo



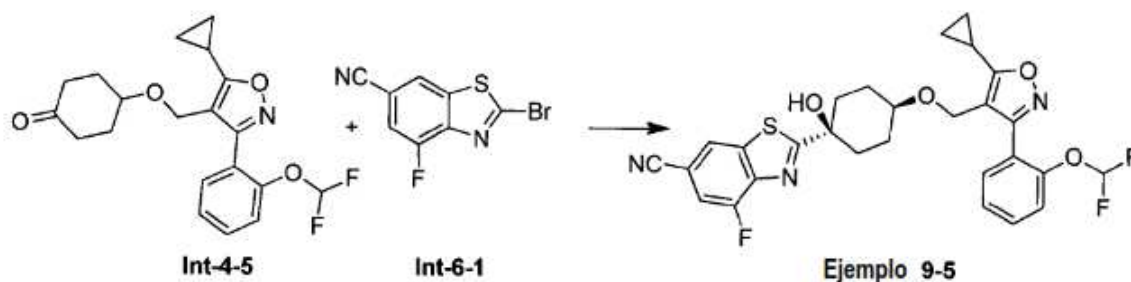
Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobenzonitrilo (**9-3**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-4: 2-((1 s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)isonicotinonitrilo



Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 2-bromoisonicotinonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)isonicotinonitrilo (**9-4**) (el isómero minoritario no se aisló).

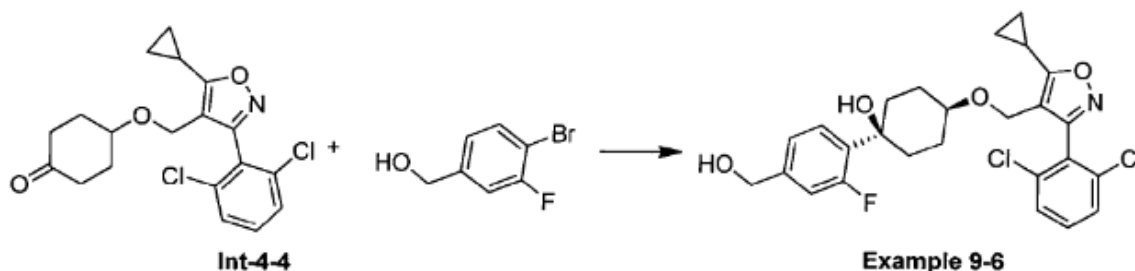
Ejemplo 9-5: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-5** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-5**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-6:
(hidroximetil)fenil)ciclohexanol

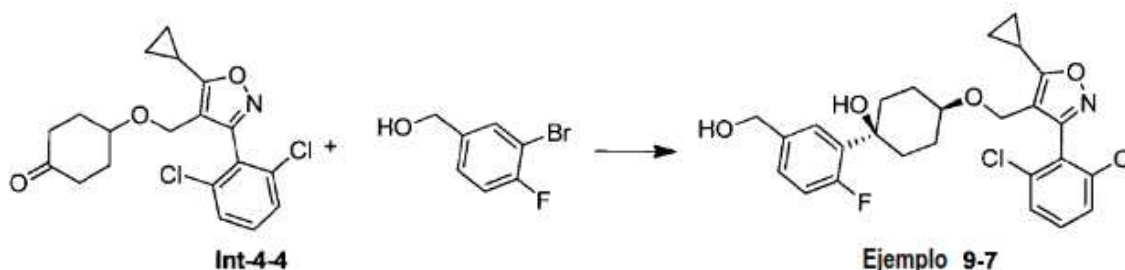
(1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-4-



Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y (4-bromo-3-fluorofenil)metanol, se sintetizó el compuesto del título (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)ciclohexanol (**9-6**) (el isómero minoritario no se aisló). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,66-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 6H), 1,16-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 506,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 9-7:
(hidroximetil)fenil)ciclohexanol

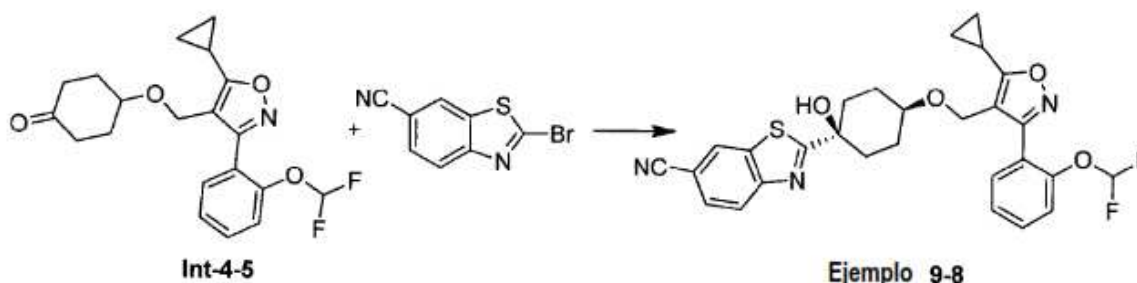
(1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-5-



Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y (3-bromo-4-fluorofenil)metanol, se sintetizó el compuesto del título (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)ciclohexanol (**9-7**) (el isómero minoritario no se aisló). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,55 (dd, J=7,8 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H), protones del hidroxilo no resueltos. CLEM (IEN): m/z 506,0 (M+1)⁺.

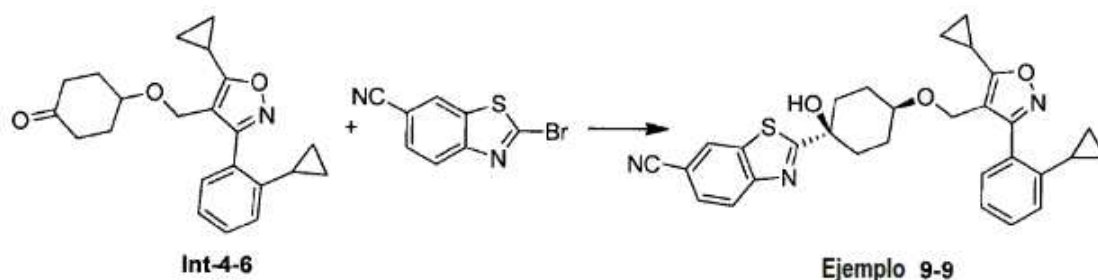
Ejemplo 9-8:
hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo

2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-



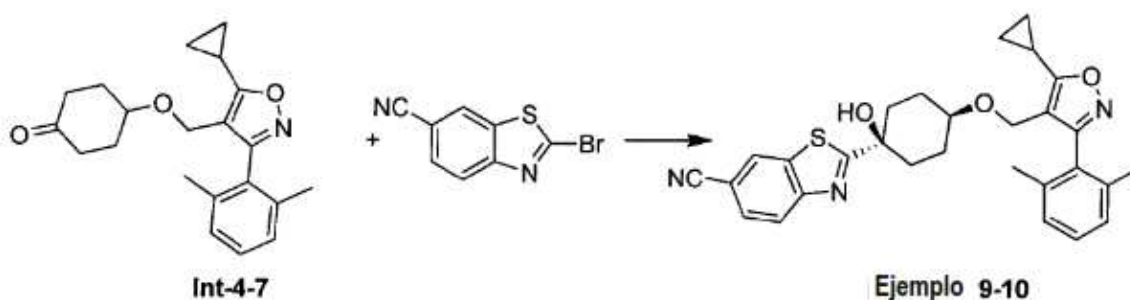
Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-5** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-8**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-9: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



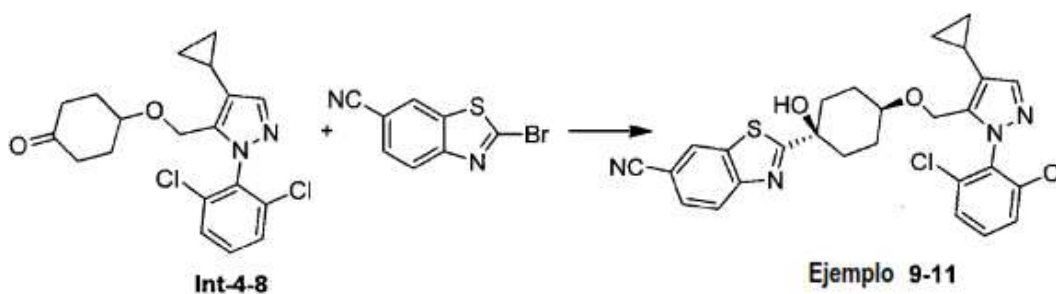
Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-6** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-9**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-10: 2-((1 s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



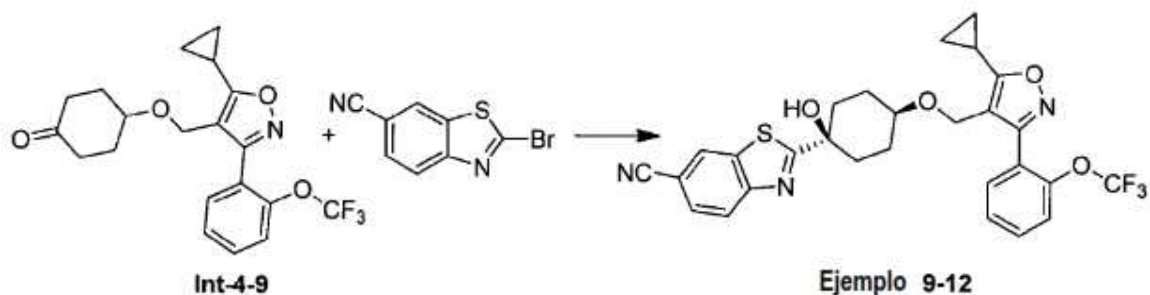
Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-7** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1 s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-10**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-11: 2-((1 s,4s)-4-((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



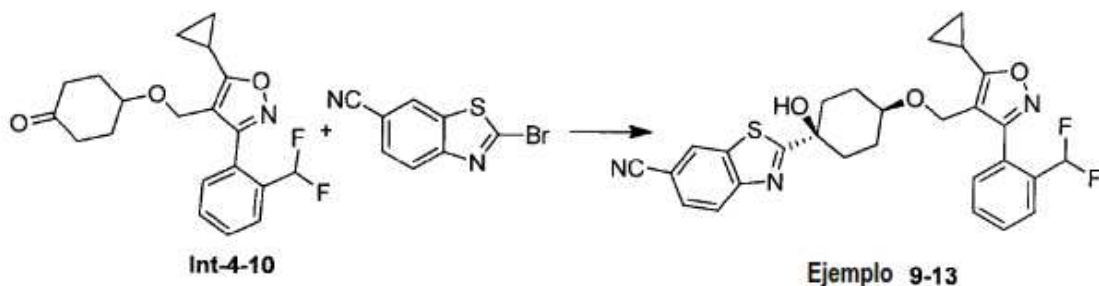
Seguendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-8** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-11**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-12: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



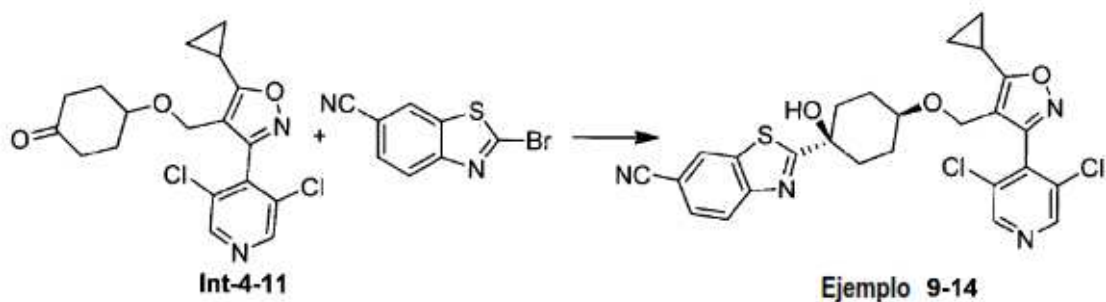
Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-9** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-12**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-13: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



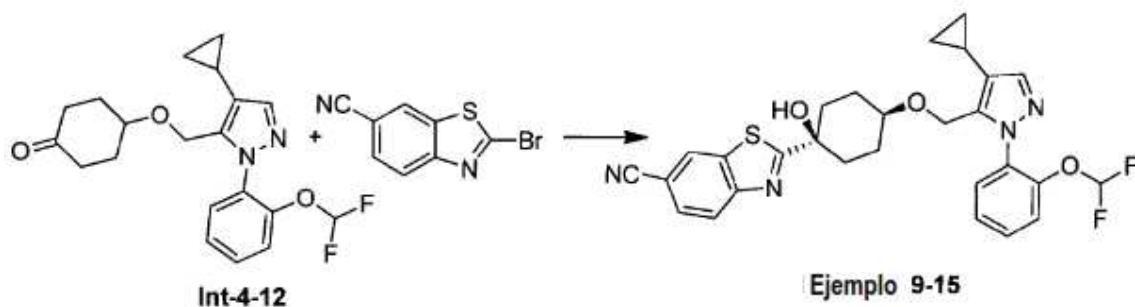
Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-10** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-13**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-14: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



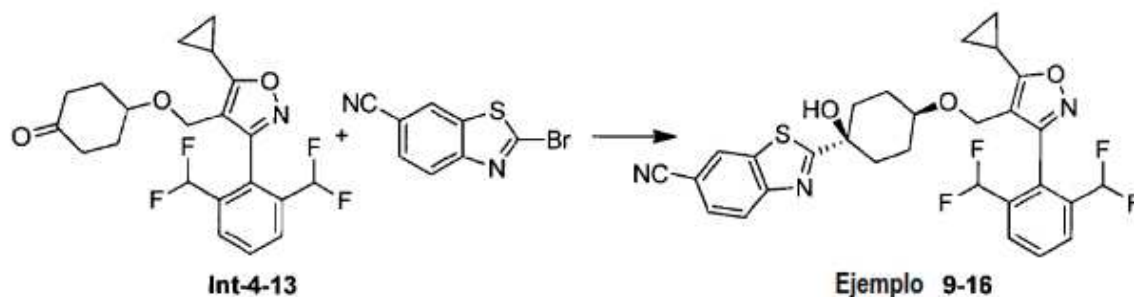
Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-11** y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-14**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-15: 2-((1*s*,4*s*)-4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



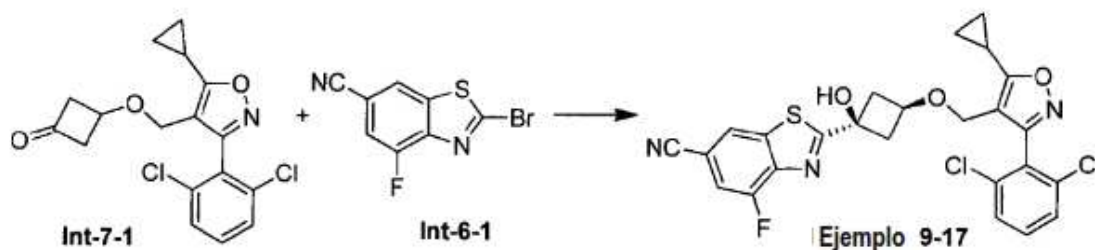
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-12** y 2-bromobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**9-15**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-16: 2-((1*s*,4*s*)-4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



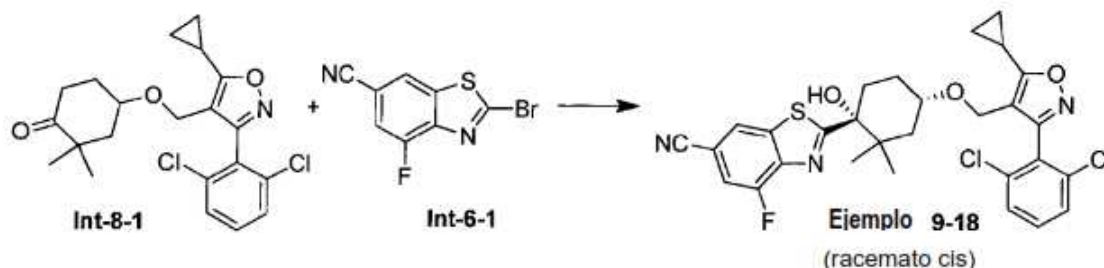
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-13** y 2-bromobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**9-16**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-17: 2-((1*s*,3*s*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclobutil)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



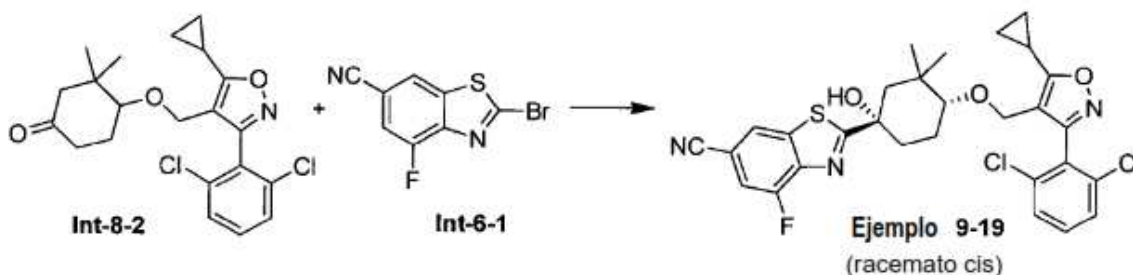
25 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclobutanona **Int-7-1** y 2-bromo-4-fluoro-benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**Int-6-1**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,3*s*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclobutil)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**9-17**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-18: 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



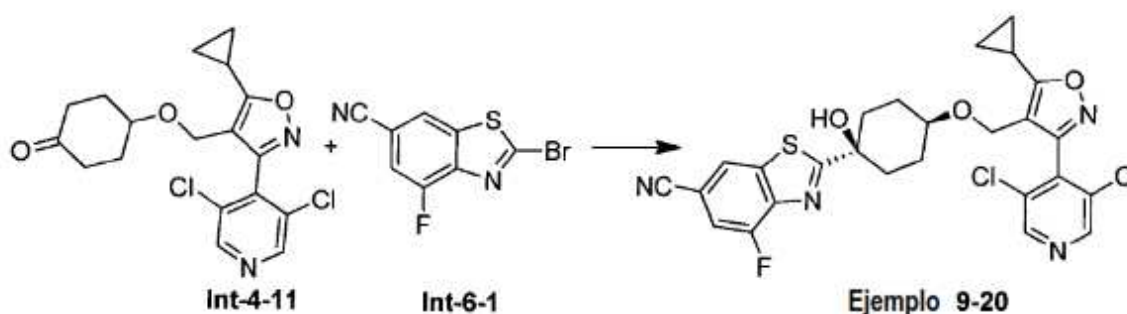
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2,2-dimetilciclohexanona **Int-8-1** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**Int-6-1**), se sintetizó el compuesto del título racémico 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-18**) (el isómero minoritario no se aisló).

10 **Ejemplo 9-19:** 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



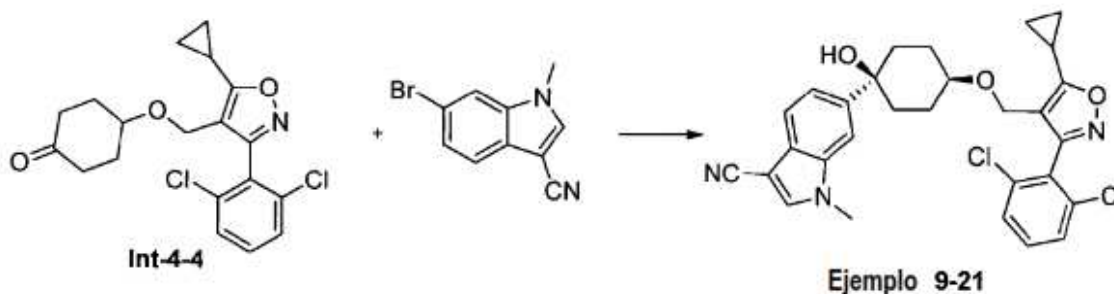
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3,3-dimetilciclohexanona **Int-8-2** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**Int-6-1**), se sintetizó el compuesto del título racémico 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-19**) (el isómero minoritario no se aisló).

20 **Ejemplo 9-20:** 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



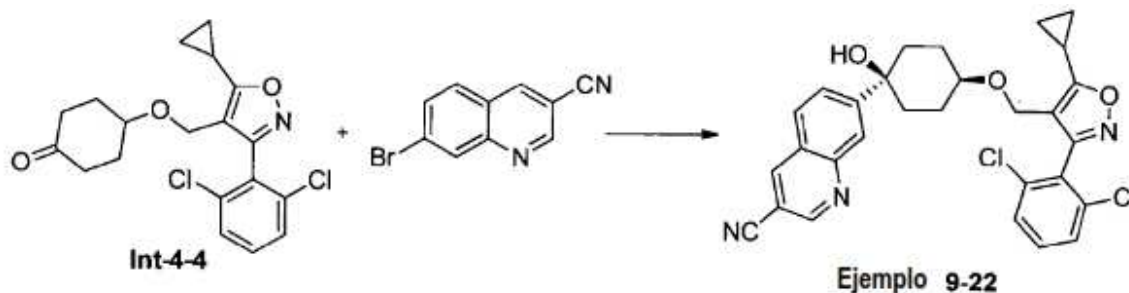
25 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-11** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**Int-6-1**), se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-20**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-21: 6-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-metil-1*H*-indolo-3-carbonitrilo



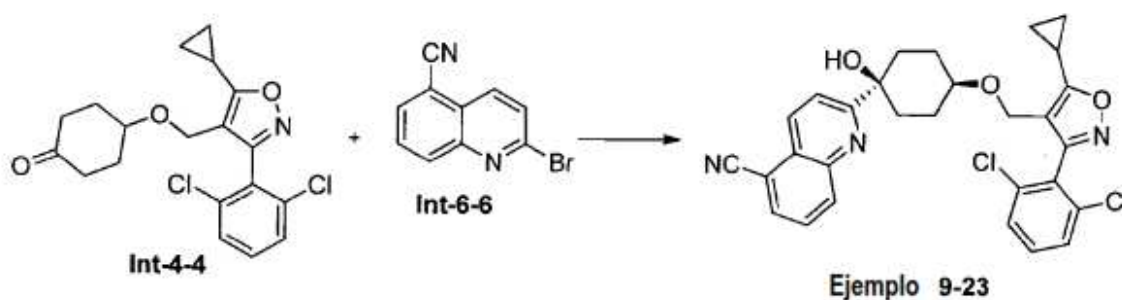
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 6-bromo-1-metil-1*H*-indolo-3-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 6-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-metil-1*H*-indolo-3-carbonitrilo (**9-21**) (el isómero minoritario no se aisló).

10 **Ejemplo 9-22:** 7-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-3-carbonitrilo



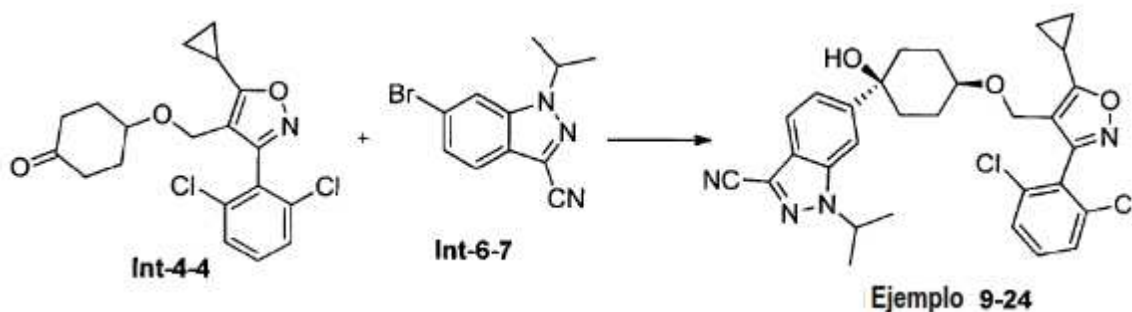
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 7-bromoquinolina-3-carbonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 7-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-3-carbonitrilo (**9-22**) (el isómero minoritario no se aisló).

20 **Ejemplo 9-23:** 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-5-carbonitrilo



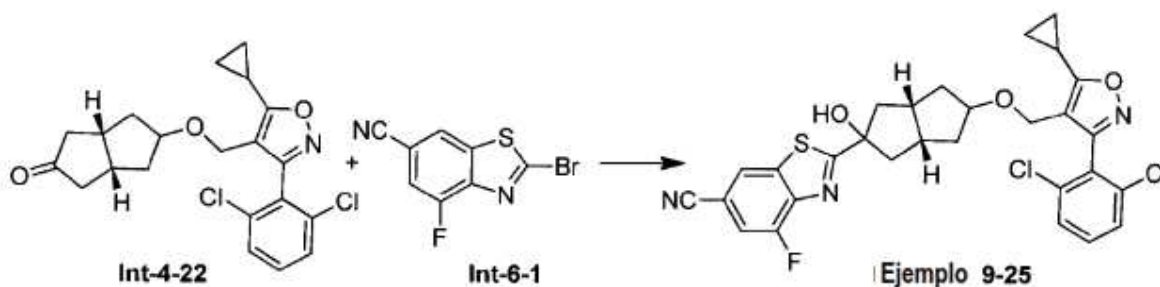
25 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 2-bromoquinolina-5-carbonitrilo **Int-6-6**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-5-carbonitrilo (**9-23**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-24: 6-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



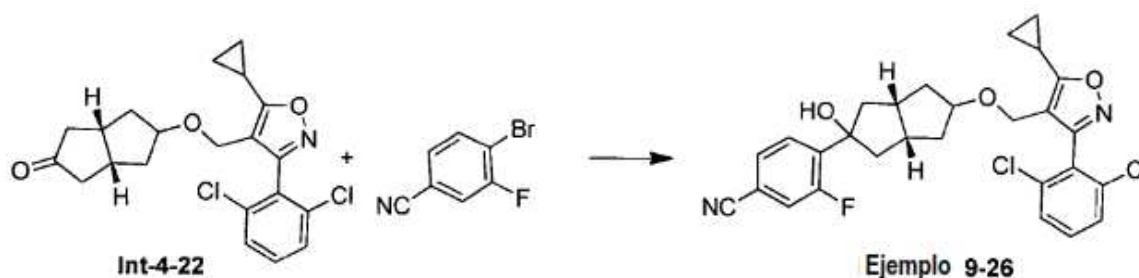
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona **Int-4-4** y 6-bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo **Int-6-7**, se sintetizó el compuesto del título 6-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (**9-24**) (el isómero minoritario no se aisló).

10 **Ejemplo 9-25:** 2-((3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocetahidropentalen-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



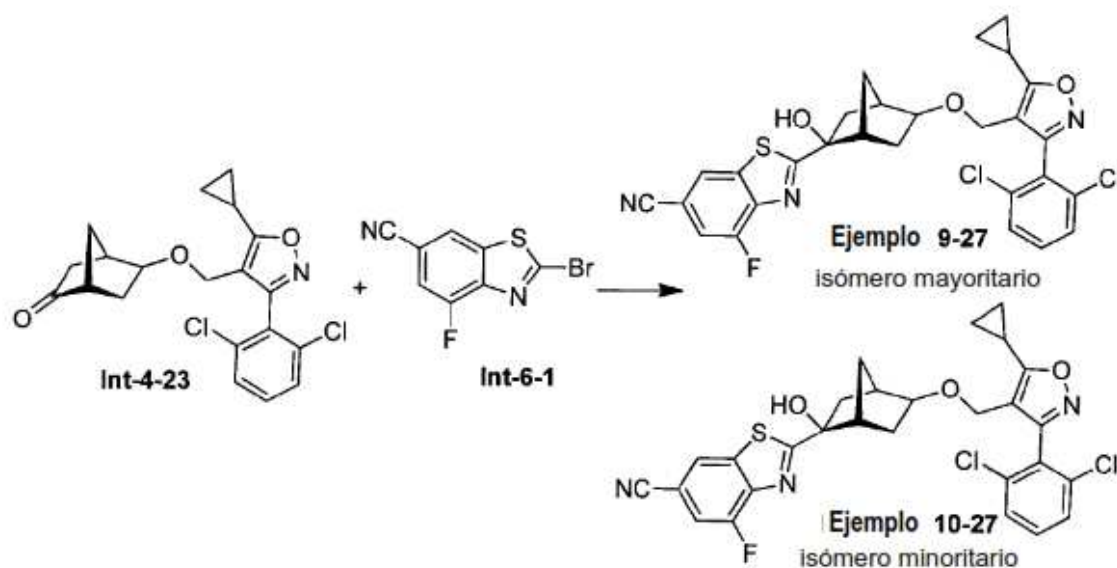
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio (3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)hexahidropentalen-2(1*H*)-ona **Int-4-22** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocetahidropentalen-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-25**) (el isómero minoritario no se aisló).

20 **Ejemplo 9-26:** 4-((3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocetahidropentalen-2-il)-3-fluorobenzonitrilo



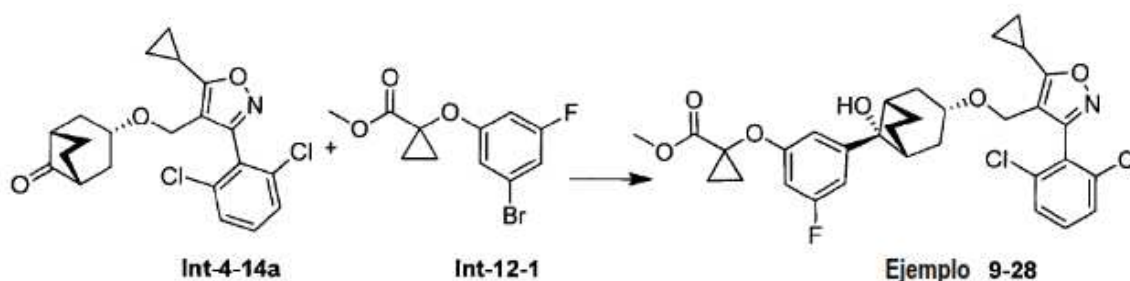
25 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio (3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)hexahidropentalen-2(1*H*)-ona **Int-4-22** y 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 4-((3*aR*,6*aS*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocetahidropentalen-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (**9-26**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-27 y Ejemplo 10-27: 2-((1*R*,2*S*,4*R*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



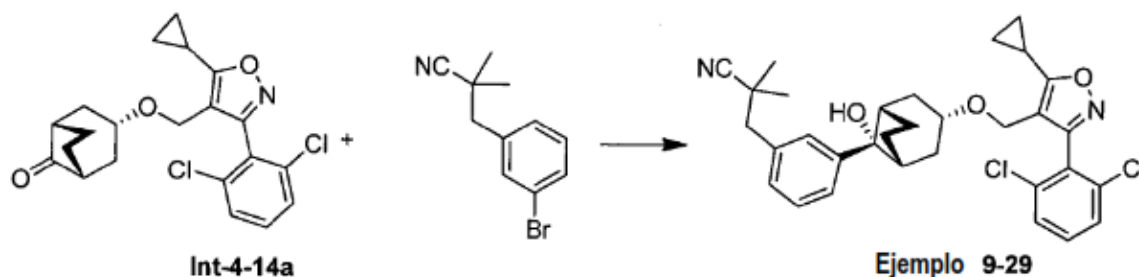
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo de (1*R*,4*R*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona **Int-4-23** y 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo, se sintetizaron los compuestos del título 2-((1*R*,2*S*,4*R*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo como isómero mayoritario **9-27** y el isómero minoritario **10-27**. Los isómeros se separaron mediante TLC prep. (DCM/MeOH = 20:1) en una proporción de aprox. 10:1.

Ejemplo 9-28: 1-(3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo



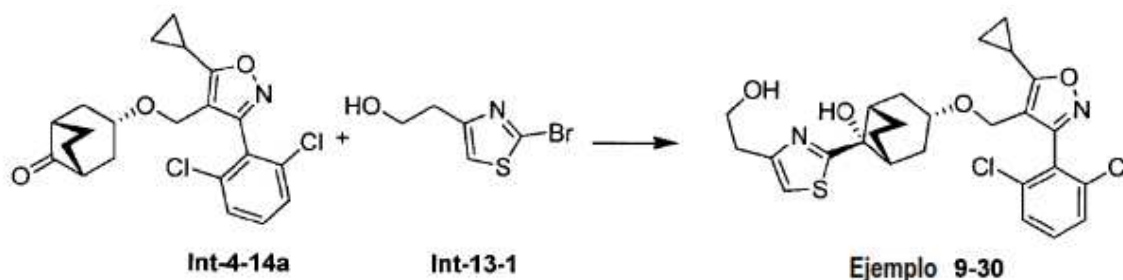
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 1-(3-bromo-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo (**Int-12-1**), se sintetizó el compuesto del título 1-(3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo (**9-28**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 9-29: 3-(3-((1*R*,3*S*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo



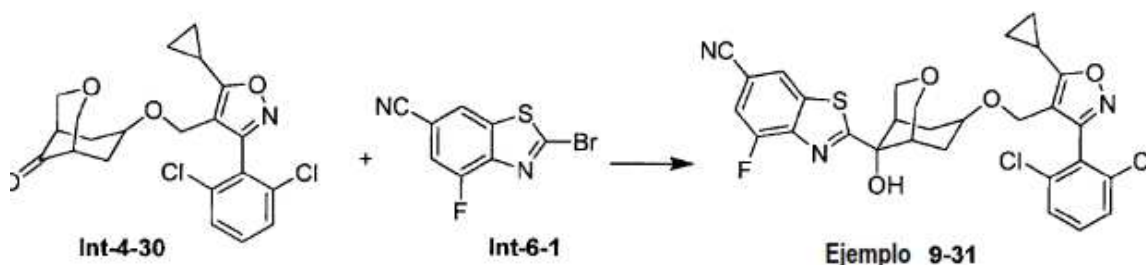
5 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, se sintetizó el compuesto del título 3-(3-((1*R*,3*S*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo (**9-29**) (el isómero minoritario no se aisló). CLEM (IEN): *m/z* 564,8 (*M*+1)⁺.

Ejemplo 9-30: (1*R*,3*S*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(4-(2-hidroxietil)tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



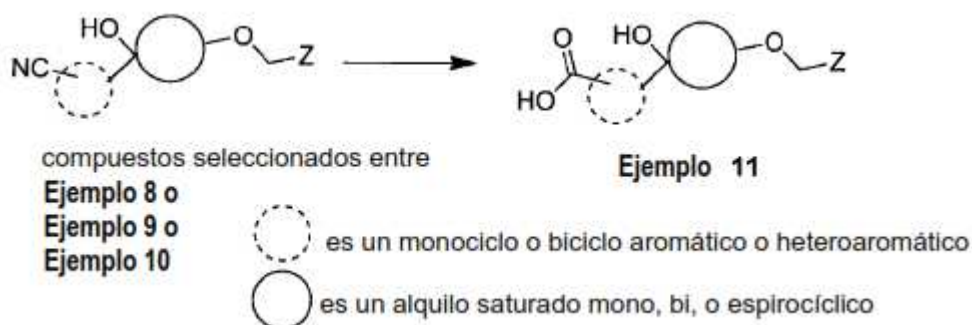
15 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo del intermedio (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 2-(2-bromotiazol-4-il)etanol (**Int-13-1**), se sintetizó el compuesto del título (1*R*,3*S*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(4-(2-hidroxietil)tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**9-30**) (el isómero minoritario no se aisló). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 4H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): *m/z* 635,1 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 9-31: 2-((1*R*,5*S*,9*s*)-7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



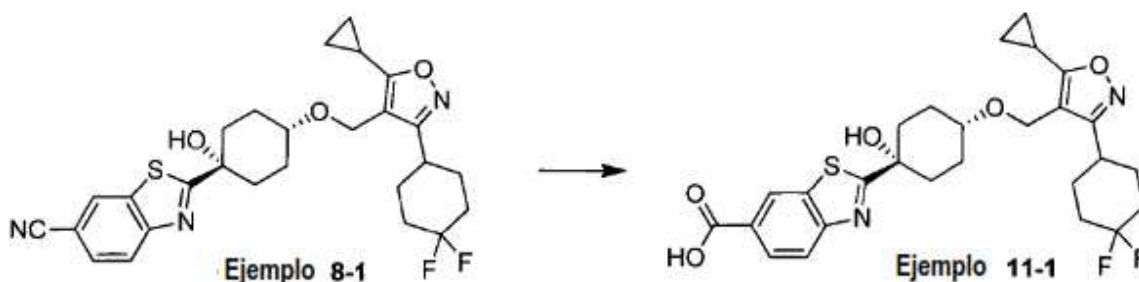
30 Siguiendo el procedimiento general **1C**, partiendo de (1*R*,5*S*)-7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona **Int-4-30** y 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,5*S*,9*s*)-7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-31**).

Procedimiento General 1D para la Síntesis del Ejemplo 11



5 A una solución del nitrilo (1.0 equiv.) en EtOH se añadió una solución acuosa de NaOH al 40 % y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 4 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por TLC prep. o HPLC prep. para proporcionar el ejemplo 11.

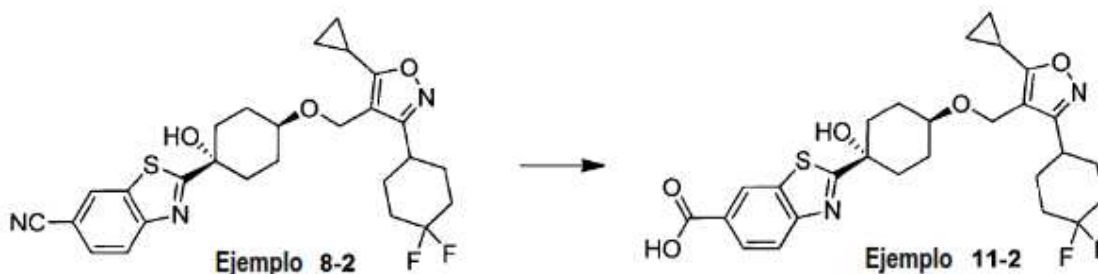
10 **Ejemplo 11-1:** Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento general 1D, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[c]tiazol-6-carbonitrilo (8-1), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico 11-1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 6,26 (s a, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 12H), 1,73-1,66 (m, 4H), 1,07-0,96 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 533,2 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 11-2: Ácido 2-((1r,4r)-4-((5-Ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

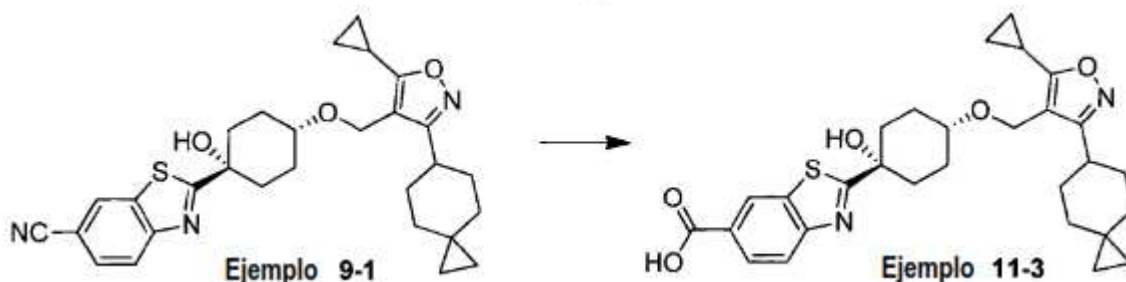


25 Siguiendo el procedimiento general 1D, partiendo del ejemplo 2-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (8-2), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(4,4-difluorociclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico 11-2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (s a, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,98 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,11-1,88 (m, 10H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,08-0,97 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 533,2 (M+1)⁺.

30

Ejemplo 11-3: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-

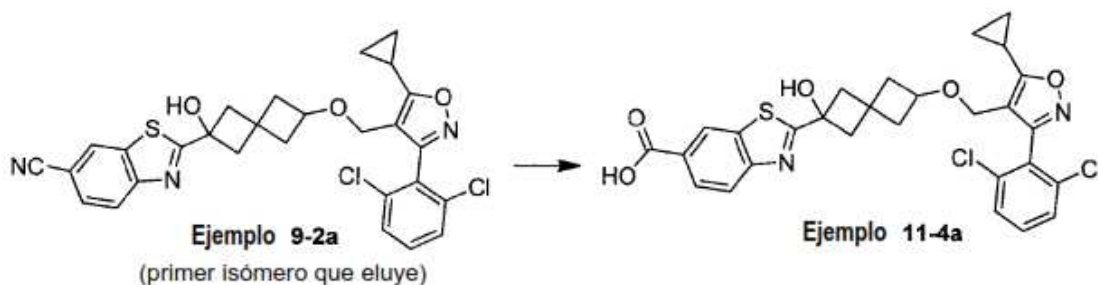
hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



5 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-1**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-3**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 6,27 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 8H), 1,79-1,62 (m, 6H), 1,06-0,97 (m, 6H), 0,31-0,22 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 523,2 (M+1)

10

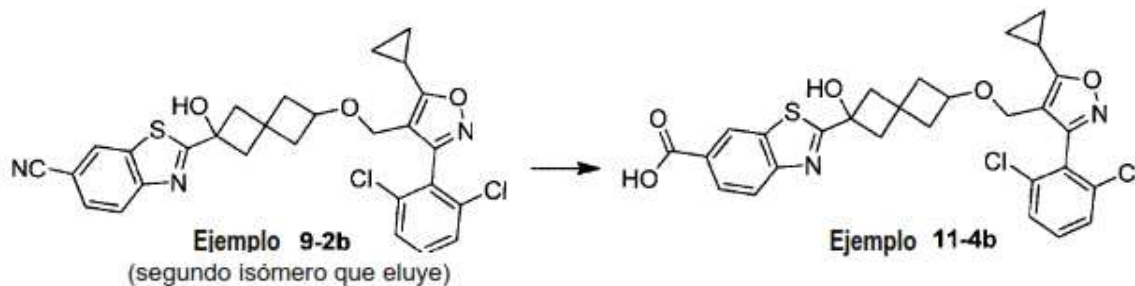
Ejemplo 11-4a: Ácido 2-((6-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del primer isómero en elución mer ejemplo 2-((6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2a**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-4a**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 571,1 (M+H)⁺. HPLC quiral (columna OZ-H 4,6 x 250 mm 5 μm; Eluyente: CO₂/MeOH 65:35, (NH₄OH) al 0,5 %; flujo: 1,95 ml/minuto; w = 214 a 359 nm; T = 39,9 °C): tiempo de retención 11,02 min.

20

25 **Ejemplo 11-4b:** Ácido 2-((6-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

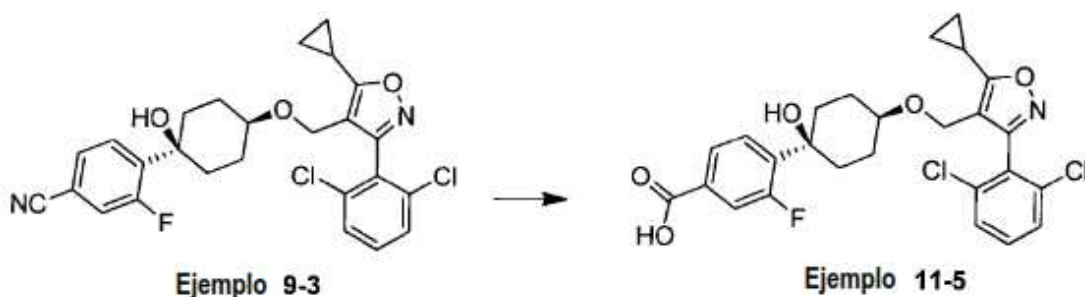


30 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del segundo isómero que eluye, el ejemplo 2-((6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-2b**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((6-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-4b**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 571,1 (M+H)⁺. HPLC quiral (columna OZ-

35

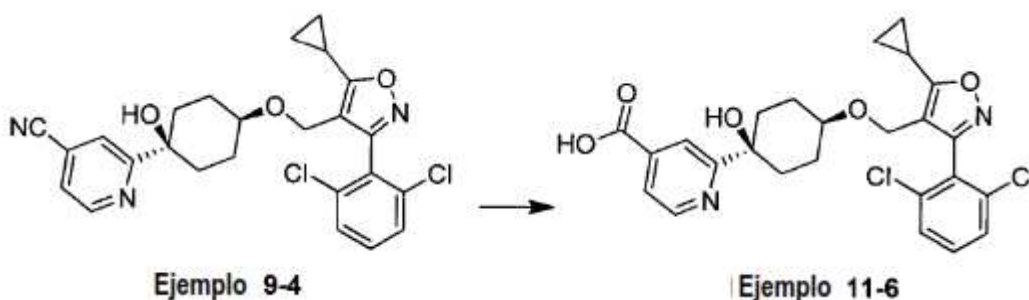
H 4,6 x 250 mm 5 µm; Eluyente: CO₂/MeOH 65:35, (NH₄OH) al 0,5 %; flujo: 1,95 ml/minuto; w = 214 a 359 nm; T = 39,9 °C): tiempo de retención 9,56 min.

Ejemplo 11-5: Ácido 4-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobenzoico



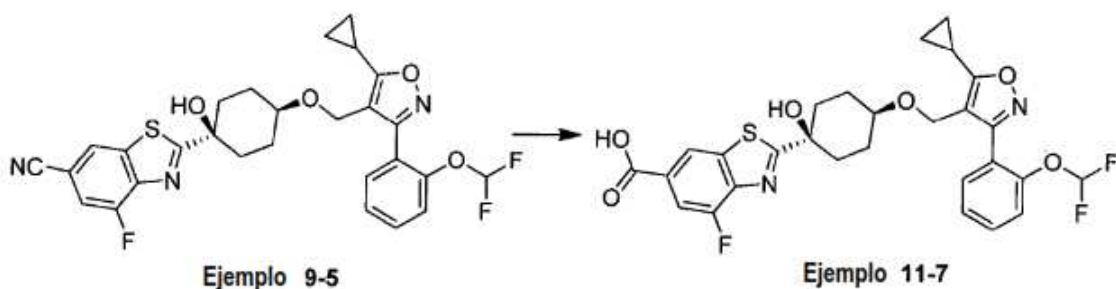
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobenzonitrilo (**9-3**), se sintetizó el compuesto del título ácido 4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobenzoico **11-5**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,16 (s a, 1H), 7,74-7,53 (m, 6H), 5,27 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 520,1 (M+H)⁺

Ejemplo 11-6: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)isonicotínico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)isonicotinonitrilo (**9-4**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)isonicotínico **11-6**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,60 (s a, 1H), 8,55 (dd, J = 5,0, J = 0,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 4H), 5,15 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 503,0 (M+H)⁺.

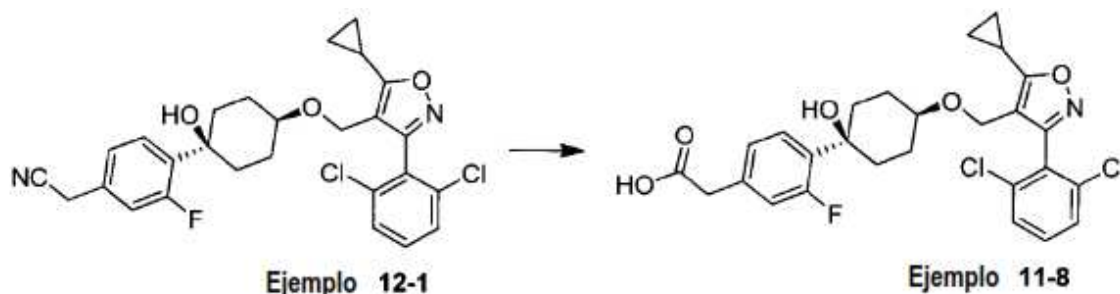
Ejemplo 11-7: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-5**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-7**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,36 (s a, 1H), 8,55 (d,

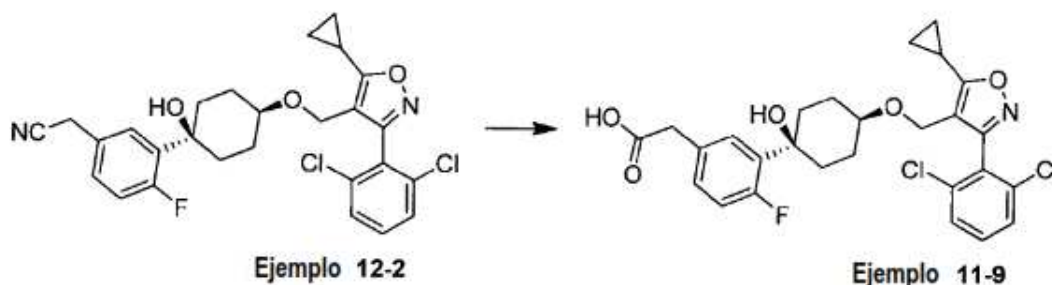
J = 1,0 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,40-7,09 (m, 3H), 6,33 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 6H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 575,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-8: Ácido 2-(4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-3-fluorofenil)acético



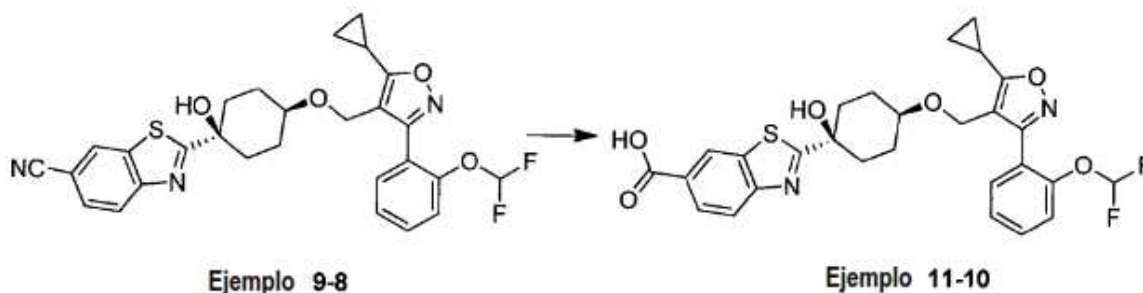
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-(4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-3-fluorofenil)acetonitrilo **12-1**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-(4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-3-fluorofenil)acético **11-8**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65-7,45 (m, 4H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 4H), protón del CO₂H no resuelto. CL/EM (ESI): m/z 533,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-9: Ácido 2-(3-((1 s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-4-fluorofenil)acético



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-(3-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-4-fluorofenil)acetonitrilo **12-2**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-(3-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)-4-fluorofenil)acético **11-9**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,44-7,41 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), protones de CO₂H e hidroxilo sin resolver. CL/EM (ESI): m/z 534,0 (M+H)⁺.

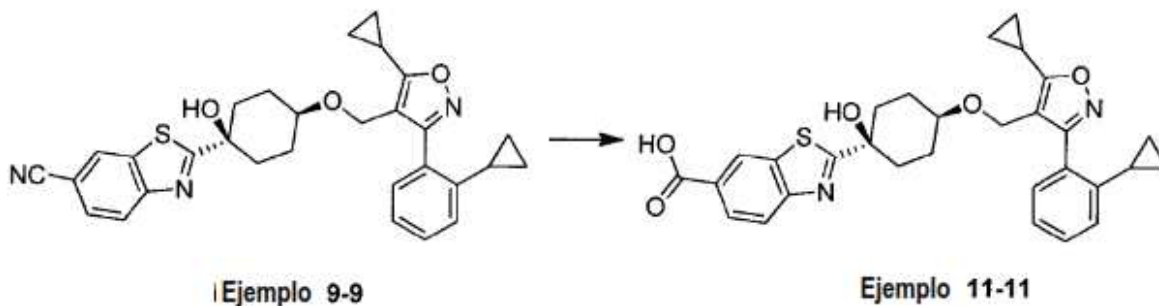
Ejemplo 11-10: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxyciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-8**), se sintetizó el

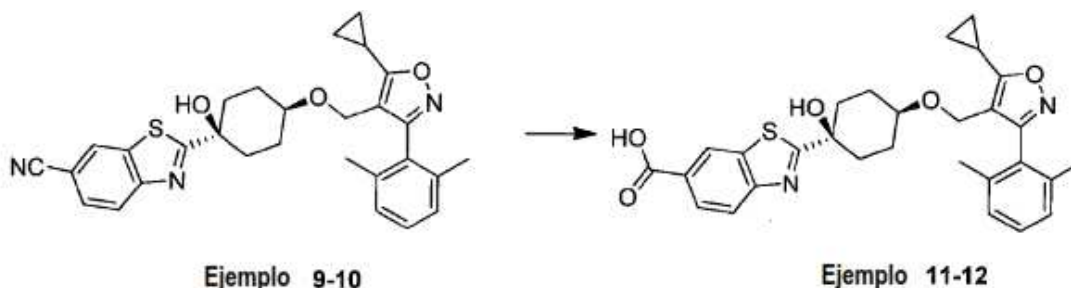
compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-10**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,04 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,41-7,09 (m, 3H), 6,25 (s a, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,94-1,48 (m, 8H), 1,15-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 557,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-11: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



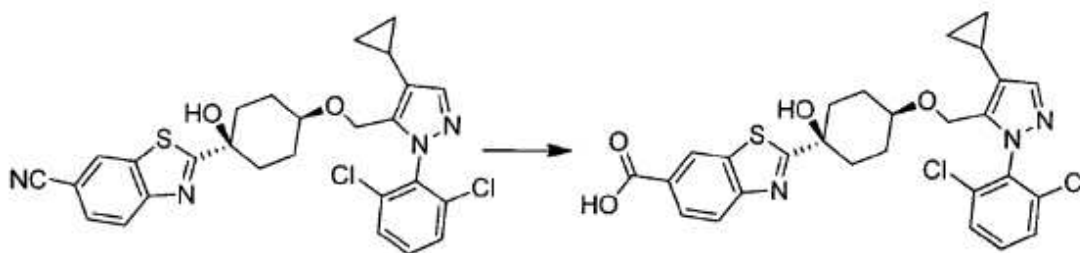
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-9**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-11**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 7H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 4H), 0,88-0,87 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 531,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-12: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-10**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-12**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,15 (s a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,94-1,69 (m, 6H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 519,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-13: Ácido 2-((1s,4s)-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

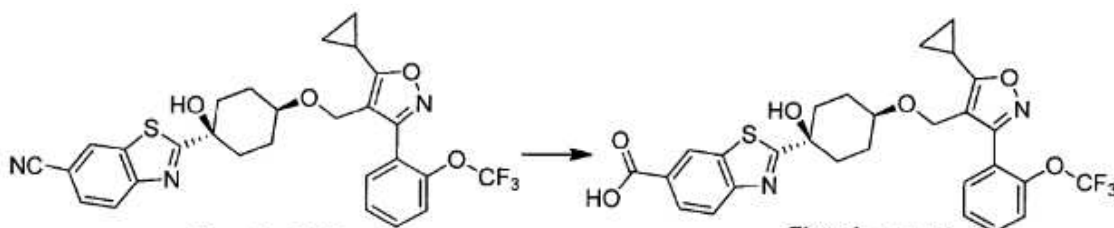


Ejemplo 9-11

Ejemplo 11-13

5 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-11**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-13**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,09 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,23-3,21 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 5H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 558,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 11-14: 2-Ácido ((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[c]tiazol-6-carboxílico

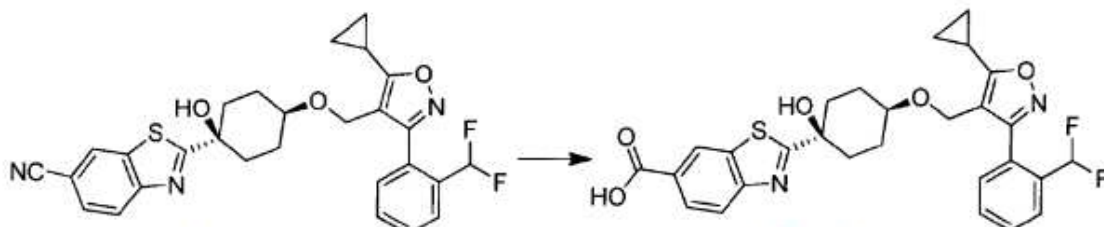


Ejemplo 9-12

Ejemplo 11-14

20 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-12**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[c]tiazol-6-carboxílico **11-14**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,95-1,73 (m, 6H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 575,0 (M+1)⁺.

25 **Ejemplo 11-15:** Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



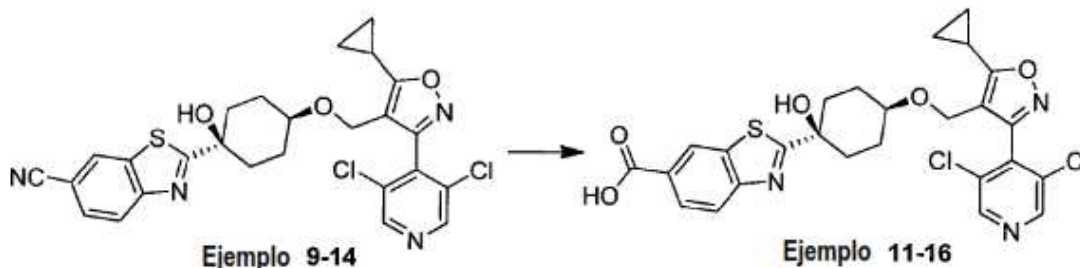
Ejemplo 9-13

Ejemplo 11-15

30 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-13**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-15**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 6,97 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 6H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 4H), protones de CO₂H e hidroxilo sin resolver.

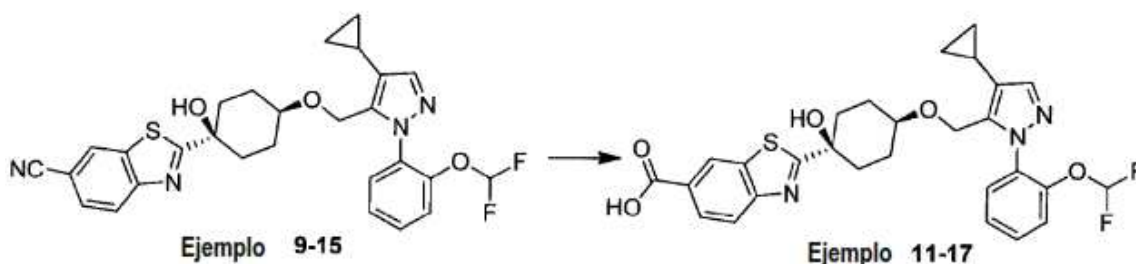
CLEM (IEN): m/z 541,0 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 11-16: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



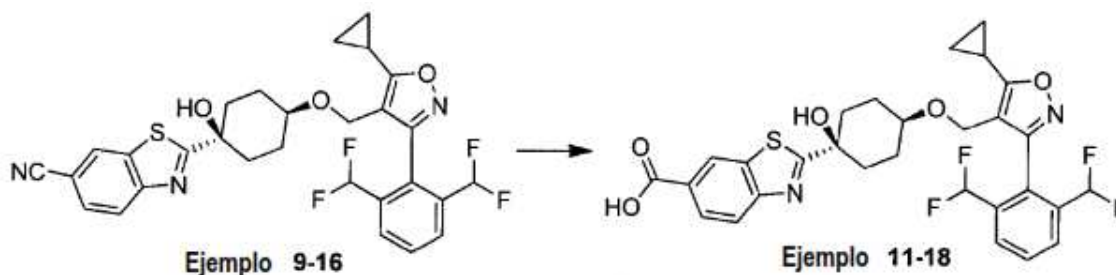
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[c]tiazol-6-carbonitrilo (**9-14**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-16**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (s a, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 6,16 (s a, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 560,0 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 11-17: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((4-Ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*s*,4*s*)-4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-15**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((4-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-17**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,16 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,12 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,63-0,62 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 556,1 ($M+1$)⁺.

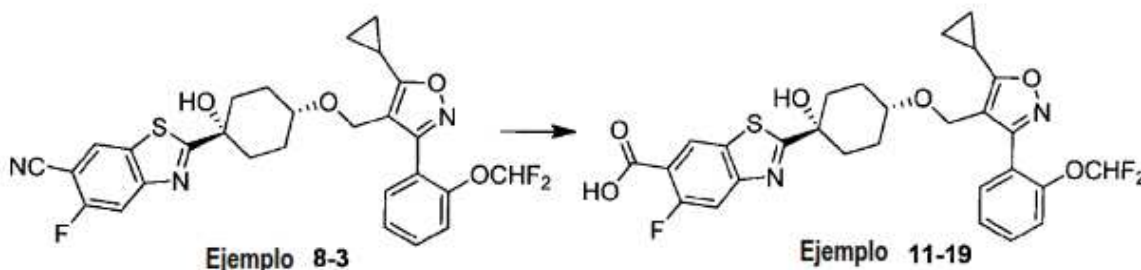
Ejemplo 11-18: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((3-(2,6-Bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*s*,4*s*)-4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-16**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((3-(2,6-bis(difluorometil)fenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-18**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,11 (s a, 1H), 8,68 (d, J =

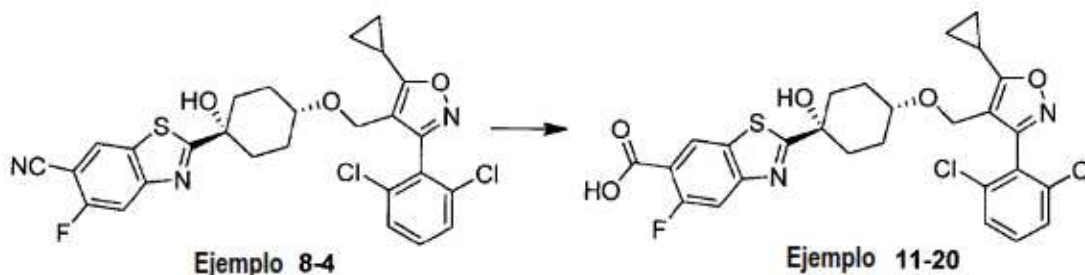
1,5 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 5H), 6,70 (t, J = 54,0 Hz, 2H), 6,15 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,92-1,64 (m, 6H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 591,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 11-19: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



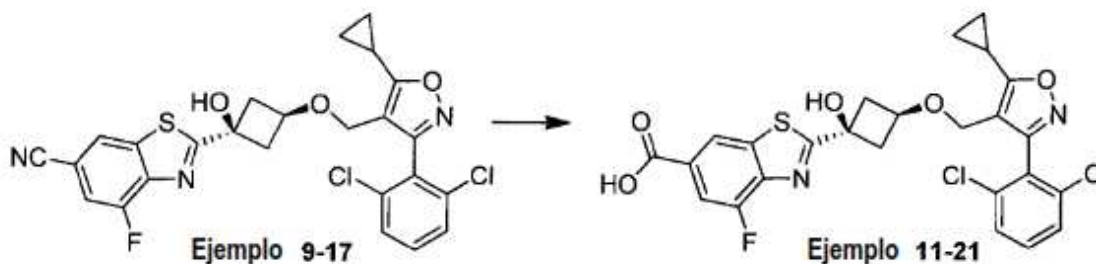
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-3**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-19**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,36 (s a, 1H), 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,42-7,05 (m, 3H), 6,26 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 6H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 575,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-20: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-4**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-20**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 4H), 6,14 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 4H), protón del CO₂H no resuelto. CL/EM (ESI): m/z 577,1 (M+H)⁺.

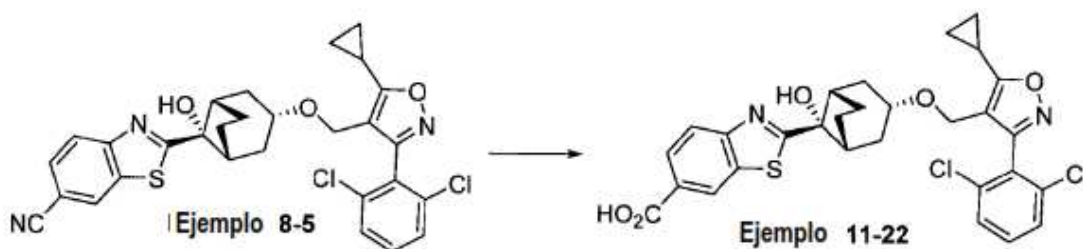
Ejemplo 11-21: Ácido 2-((1 s,3s)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclobutil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,3s)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-

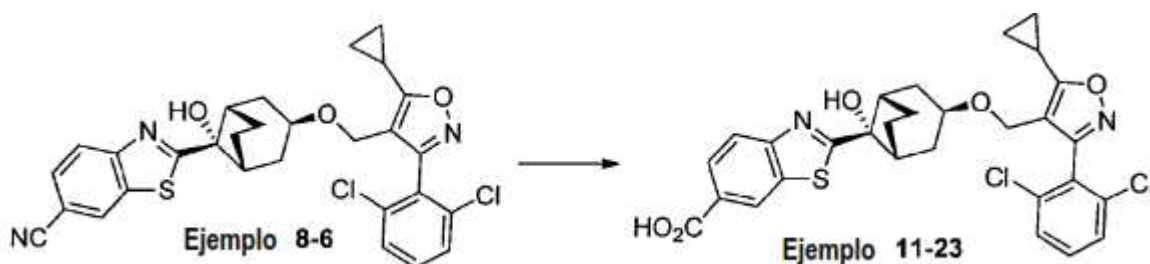
4-il)metoxi)-1-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-19**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,3*s*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-21**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,36 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,00 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 548,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-22: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



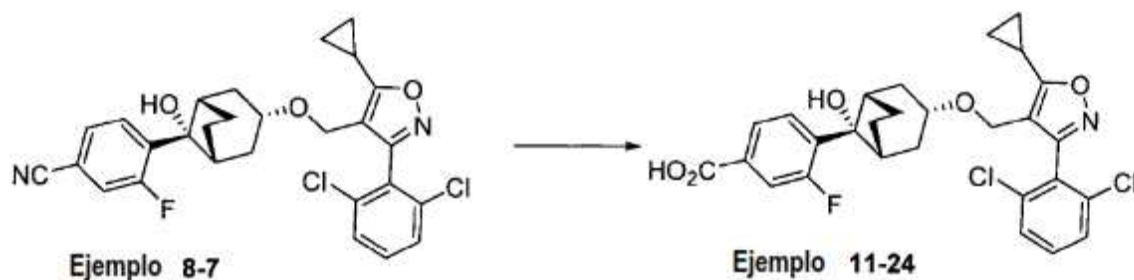
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-5**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-22**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 584,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-23: Ácido 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-6**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-23**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,19-1,05 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 584,9 (M+H)⁺.

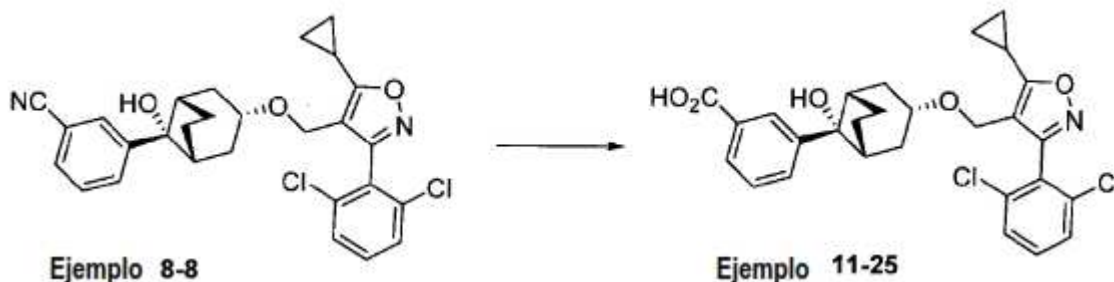
Ejemplo 11-24: Ácido 4-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzoico



Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 4-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-

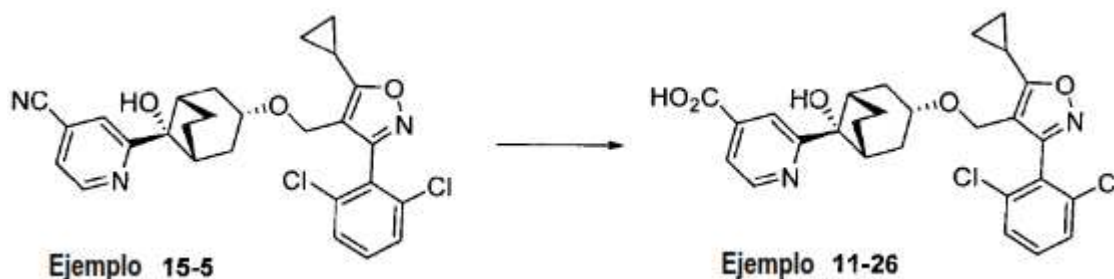
diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo (**8-7**), se sintetizó el compuesto del título ácido 4-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzoico (**11-24**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,97 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H). Protones del carboxilato y del hidroxilo no resueltos. RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -110,02. CL/EM (ESI): m/z 544,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 11-25: Ácido 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzoico



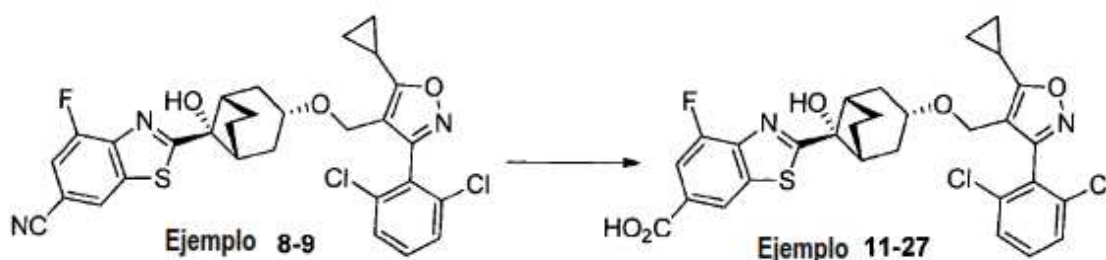
Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzonitrilo (**8-8**), se sintetizó el compuesto del título ácido 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzoico (**11-25**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,91 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 3H), 1,85 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 1,17-1,09 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 525,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 11-26: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotínico



Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinonitrilo (**15-5**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotínico (**11-26**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 13,75 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,84 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 5H), 1,17-1,08 (m, 5H). CL/EM (ESI): m/z 529,0 (M+H)⁺.

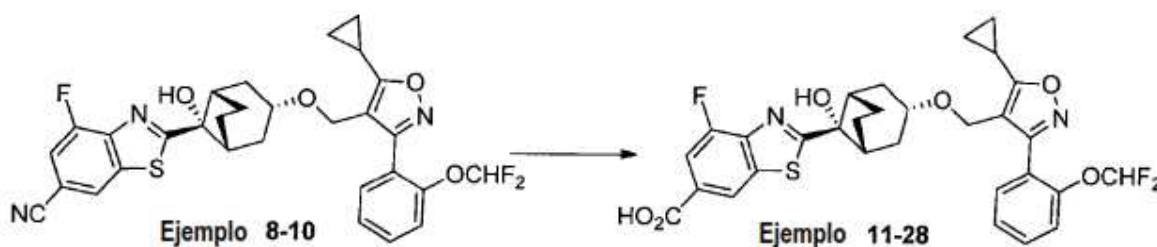
Ejemplo 11-27: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-

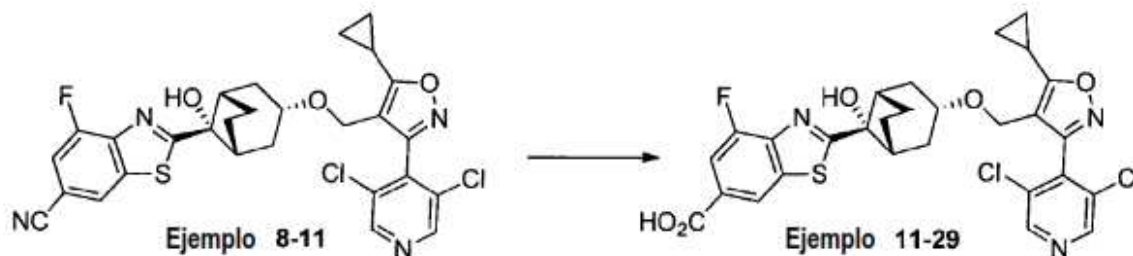
diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-9**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-27**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,36 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,53-3,34 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,25-1,08 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -122,37. CL/EM (ESI): m/z 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-28: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



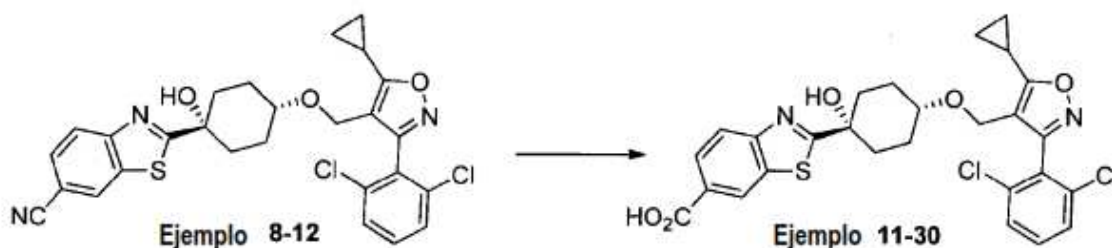
Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-10**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-28**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,22 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,19-1,04 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -122,36, -82,04. CL/EM (ESI): m/z 601,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-29: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-11**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-29**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -122,42. CL/EM (ESI): m/z 604,2 (M+H)⁺.

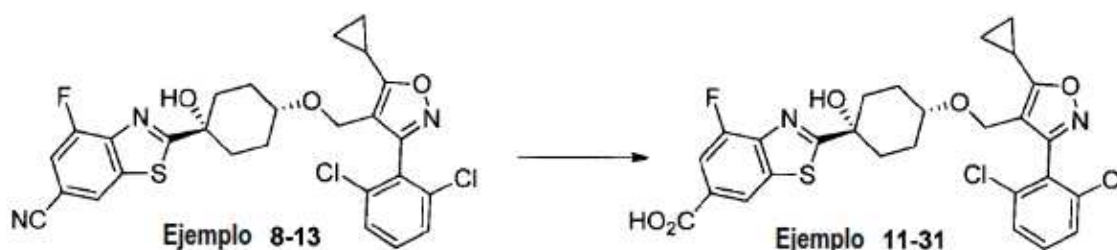
Ejemplo 11-30: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Si siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo de 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-12**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-30**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -122,42. CL/EM (ESI): m/z 604,2 (M+H)⁺.

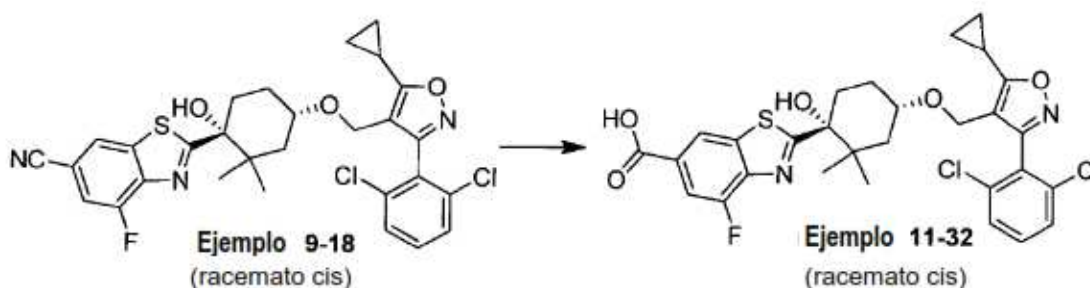
il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-12**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-30**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 4H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 558,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-31: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



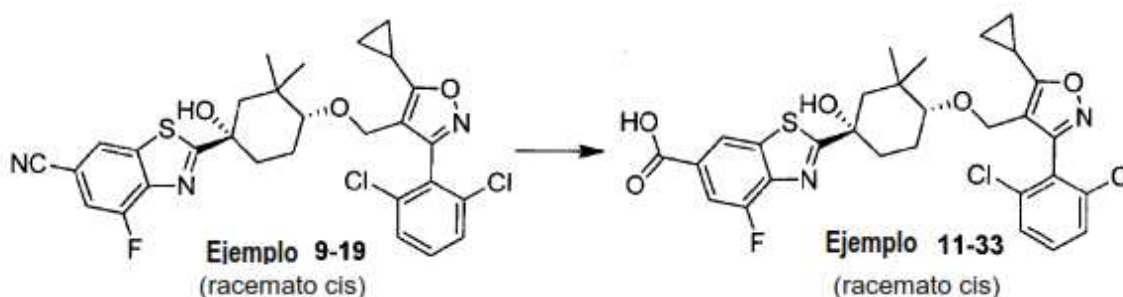
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo de 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-13**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-31**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 13,34 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76-7,56 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 577,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-32: Ácido 2-((1*R*,4*S*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



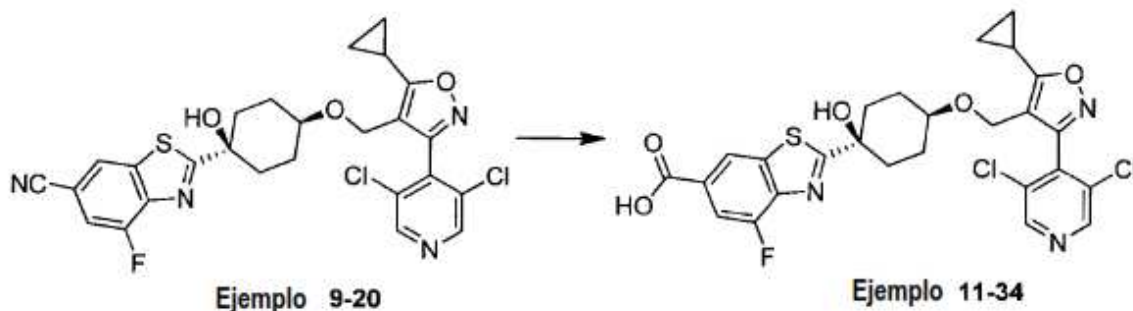
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,4*S*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-18**), se sintetizó el compuesto del título racémico ácido 2-((1*R*,4*S*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-32**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 14,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 6,23 (s a, 1H), 4,31 (c, J = 16,0 Hz, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 3H), 1,23-1,09 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,80 (s, 3H). CL/EM (ESI): m/z 605,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-33: Ácido 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



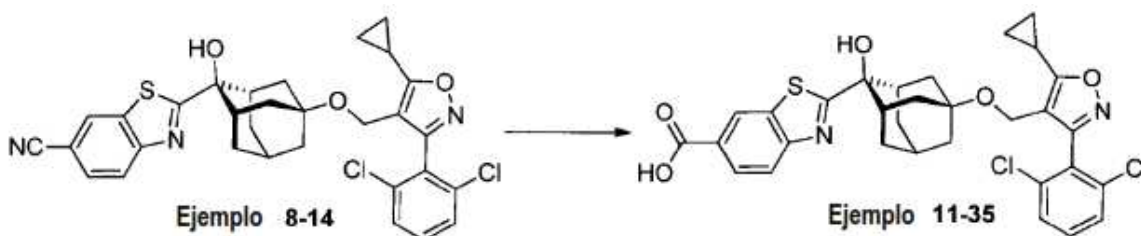
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-19**), se sintetizó el compuesto del título racémico ácido 2-((1*S*,4*R*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-33**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,55 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 14,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 6,21 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). CL/EM (ESI): m/z 605,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-34: Ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



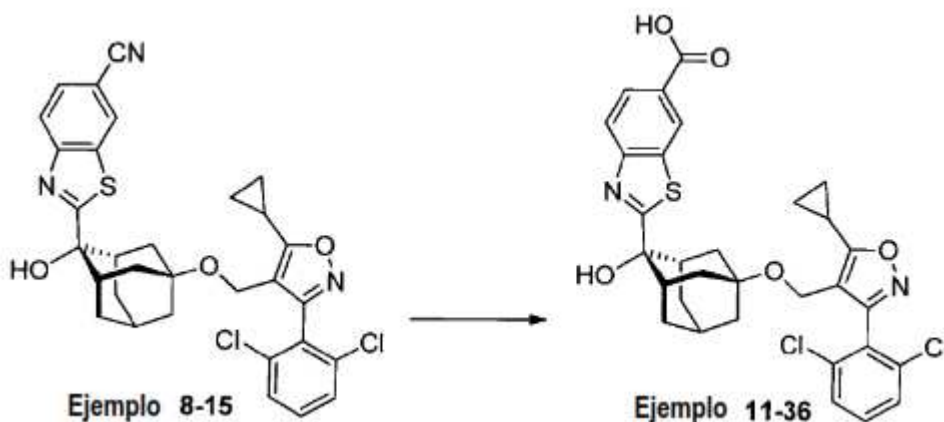
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-20**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-34**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,46 (s a, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,37 (s a, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 1,97-1,71 (m, 6H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 578,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-35: Ácido 2-((1*R*,2*r*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



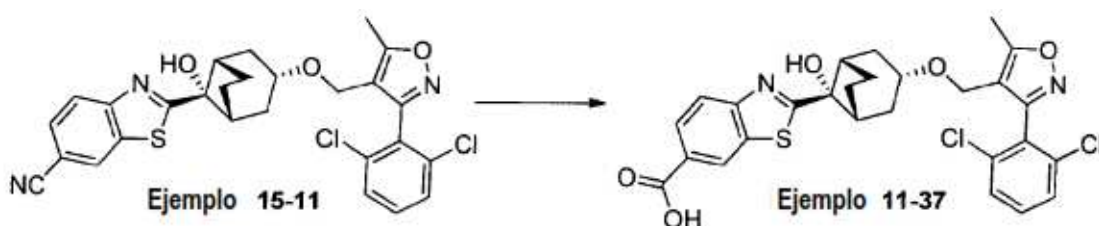
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,2*r*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-14**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,2*r*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-35**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 13,13 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 6,10 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,42-2,28 (m, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 3H), 1,49-1,08 (m, 10H). EM (IEN): m/z 611,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 11-36: Ácido 2-((1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico



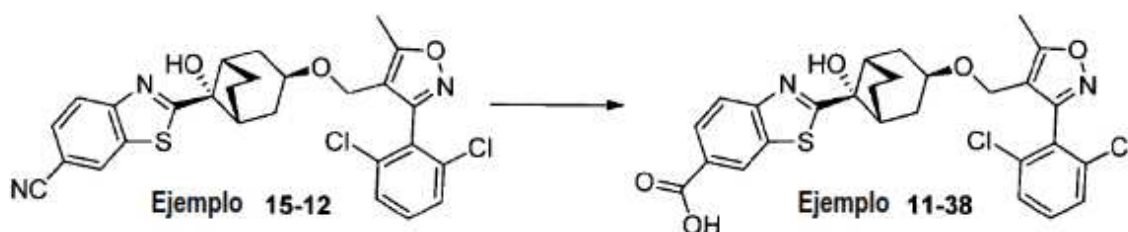
Seguendo el procedimiento general 1D, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**8-15**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiadamantan-2-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico **11-36**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 6H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,08-0,96 (m, 4H), protón del CO₂H no resuelto. EM (IEN): m/z 611,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 11-37: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general 1D, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**15-11**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico **11-37**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,16 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 3H), 6,42 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 559,0 (M+H)⁺.

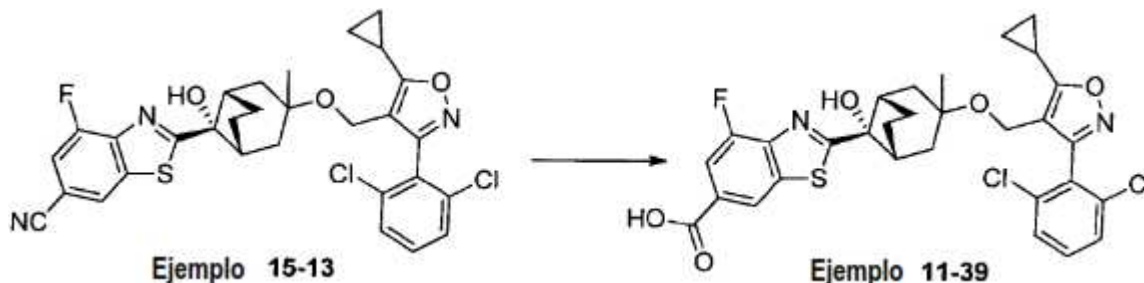
Ejemplo 11-38: Ácido 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general 1D, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**15-12**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico **11-38**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,13 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,31 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,57 (1H, bajo la señal del disolvente), 2,53-2,51 (m, 3H), 2,25-2,17

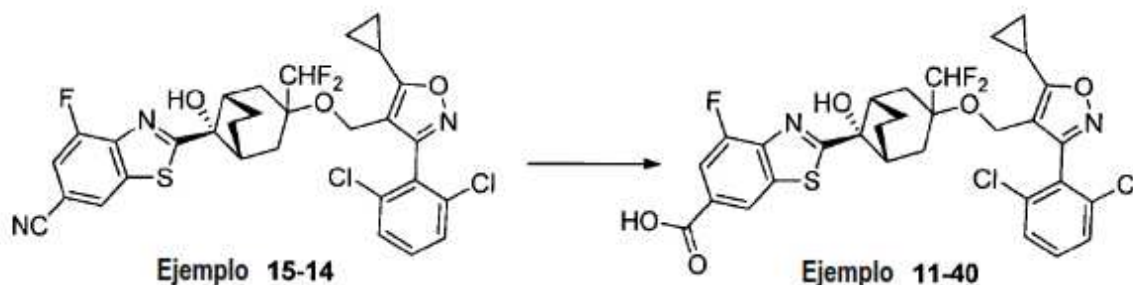
(m, 4H), 1,60-1,50 (m, 6H). CLEM (IEN): m/z 559,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-39: Ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



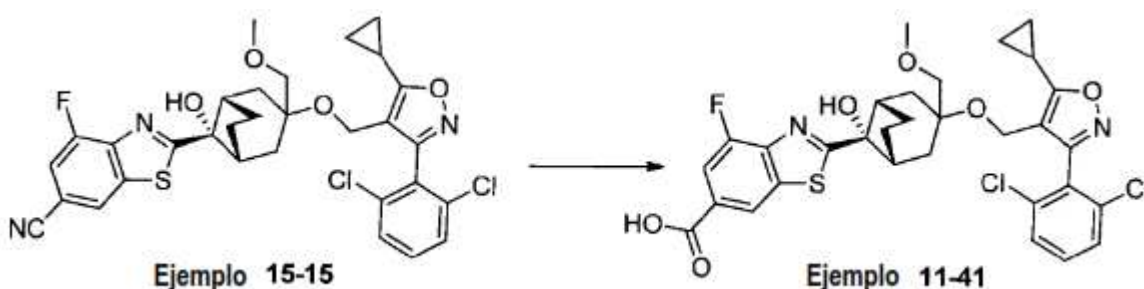
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-13**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-39** como un único isómero. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,40 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 6,44 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,27 (m, 3H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,70-1,42 (m, 6H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,91 (s, 3H). CLEM (IEN): m/z 617,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-40: Ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)-8-hidroxibicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)-8-hidroxibicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-14**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)-8-hidroxibicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-40** como un isómero individual. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,39 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 6,55 (s a, 1H), 5,78 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,39-2,31 (m, 3H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,48 (s, 4H), 1,18-1,06 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 653,1 (M+H)⁺.

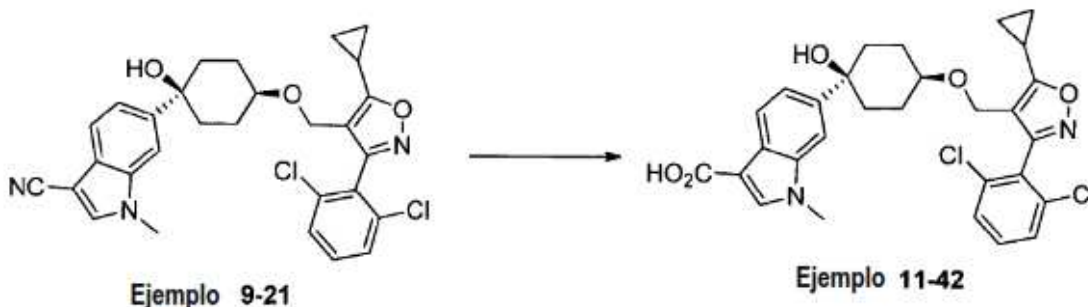
Ejemplo 11-41: Ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)bicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)bicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-15**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)bicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-41** como un isómero individual.

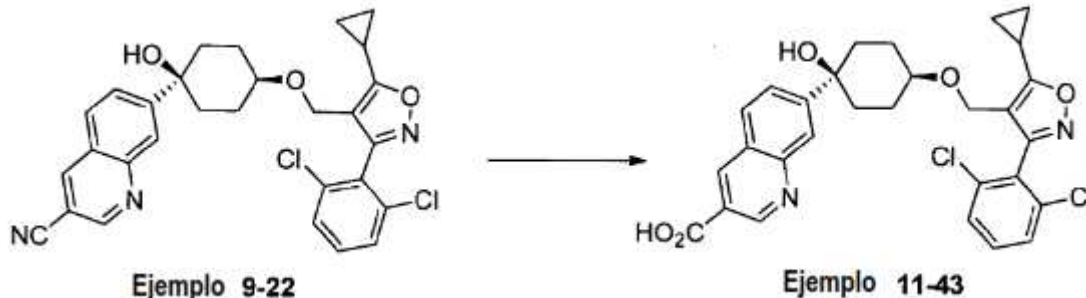
il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)biciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-41** como un isómero individual. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,39 (s a, 1H), 8,55 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 6,40 (s a, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,15-1,09 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 647,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11-42: Ácido 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



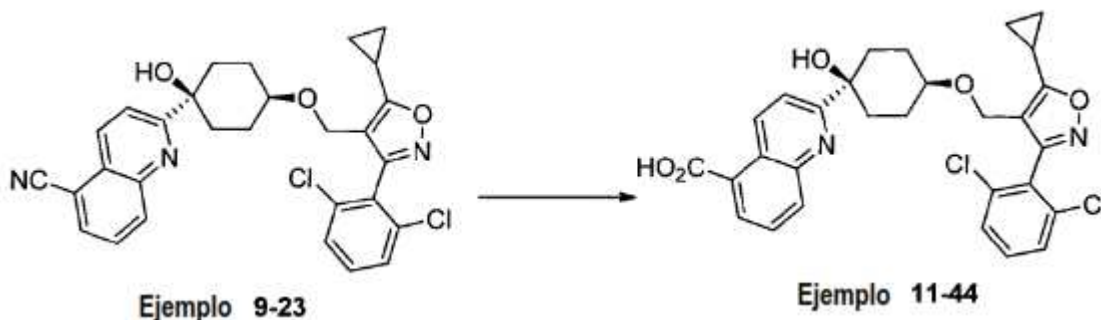
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (**9-21**), se sintetizó el compuesto del título ácido 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico **11-42**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,89 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 555,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11-43: Ácido 7-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)quinolina-3-carboxílico



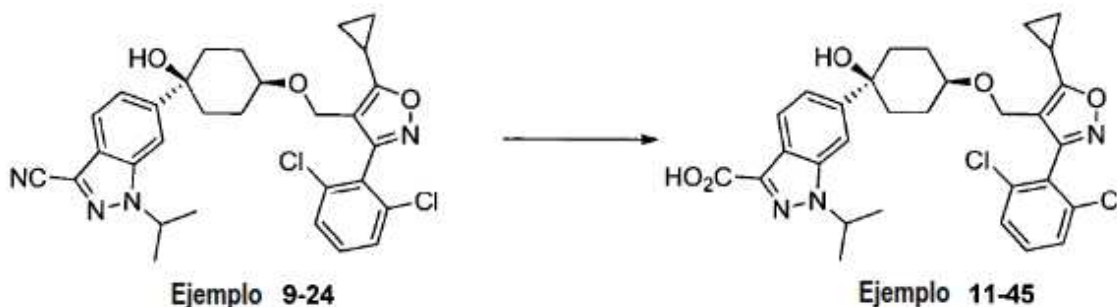
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)quinolina-3-carbonitrilo (**9-22**), se sintetizó el compuesto del título ácido 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)quinolina-3-carboxílico **11-43**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,48 (s a, 1H), 9,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,93 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 553,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11-44: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-5-carboxílico



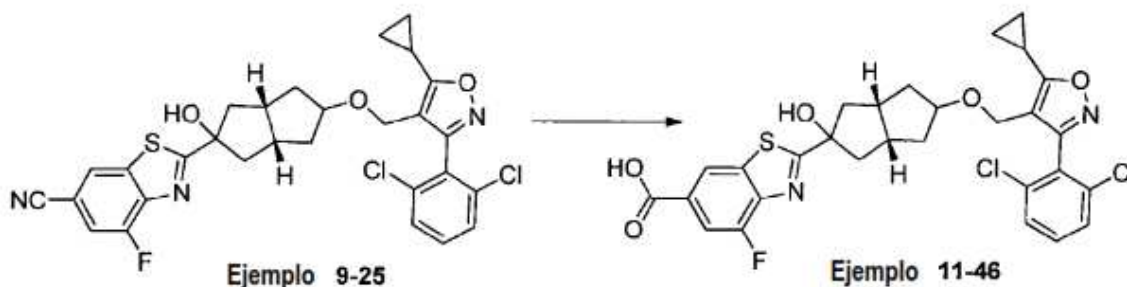
5 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-5-carbonitrilo (**9-23**), se sintetizó el compuesto del título ÁCIDO 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-5-carboxílico **11-44**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 6H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H), protones del hidroxilo y del carboxilato no resueltos. CLEM (IEN): m/z 553,2 (M+H)

Ejemplo 11-45: Ácido 6-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico



20 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carbonitrilo (**9-24**), se sintetizó el compuesto del título ácido 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico **11-45**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 8H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28-1,25 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), protones del hidroxilo y del carboxilato no resueltos. CLEM (IEN): m/z 584,1 (M+H)⁺.

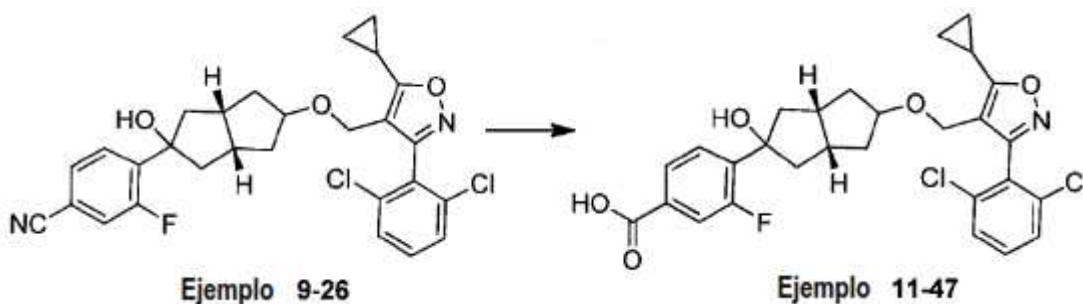
Ejemplo 11-46: Ácido 2-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzotiazol-6-carboxílico



30 Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-

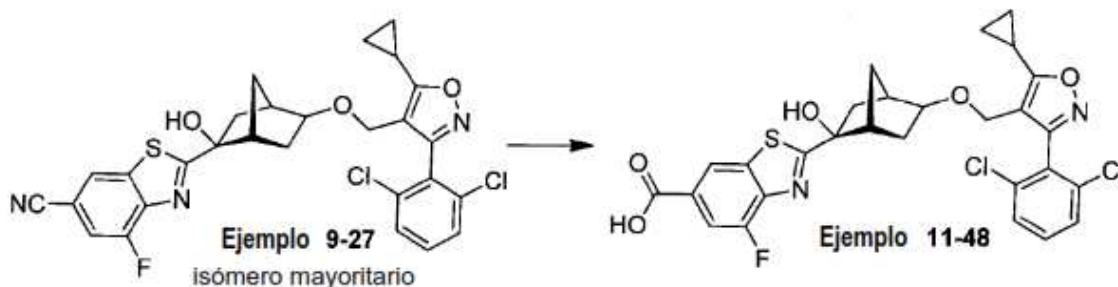
diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocahidropentalen-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-25**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocahidropentalen-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-46**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,33 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 603,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-47: Ácido 4-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocahidropentalen-2-il)-3-fluorobenzoico



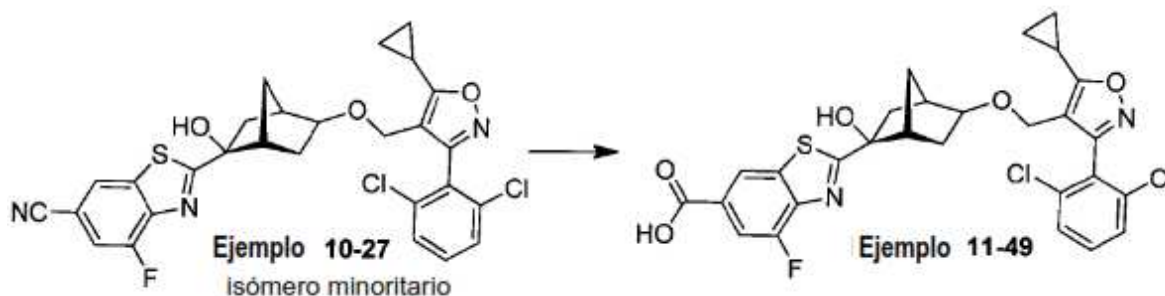
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 4-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocahidropentalen-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (**9-26**), se sintetizó el compuesto del título ácido 4-((3aR,6aS)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxiocahidropentalen-2-il)-3-fluorobenzoico **11-47**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,15 (s a, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,72-7,53 (m, 5H), 4,23 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 4H), protón del hidroxilo no resuelto. CL/EM (ESI): m/z 546,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-48: Ácido 2-((1R,2S,4R)-5-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



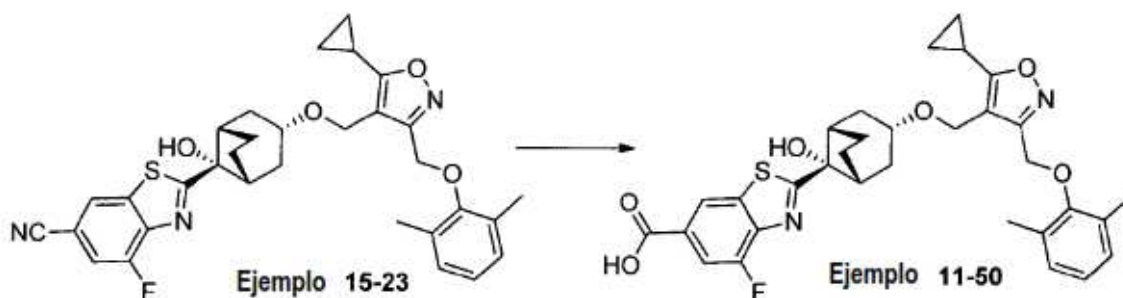
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1R,2S,4R)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (isómero mayoritario **9-27**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1R,2S,4R)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-48**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,35 (s a, 1H), 8,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 11,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,50 (s a, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 589,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-49: Ácido 2-((1R,2S,4R)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



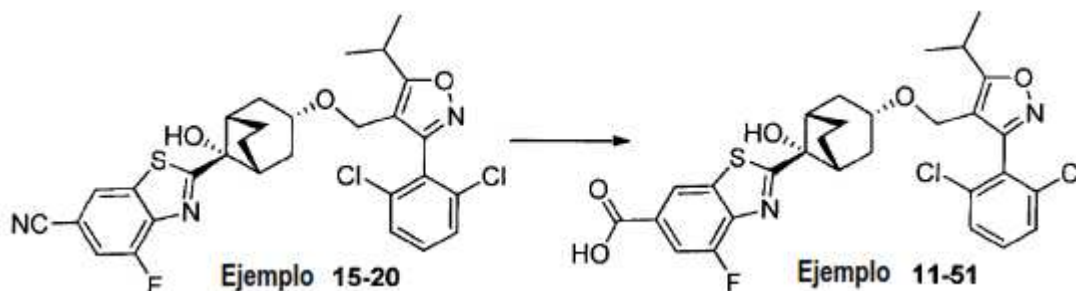
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1R,2S,4R)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (isómero minoritario **10-27**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1R,2S,4R)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-49**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,38 (s a, 1H), 8,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 11,5 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,53 (s a, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,46-3,45 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,16 (s a, 2H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,23-1,09 (m, 6H), 0,90-0,88 (m, 1H). CL/EM (ESI): m/z 589,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-50: Ácido 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-Ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-23**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-50**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,41 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 11,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 6,61 (s a, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,02 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,14-1,02 (s, 4H). CLEM (IEN): m/z 593,2 (M+H)⁺.

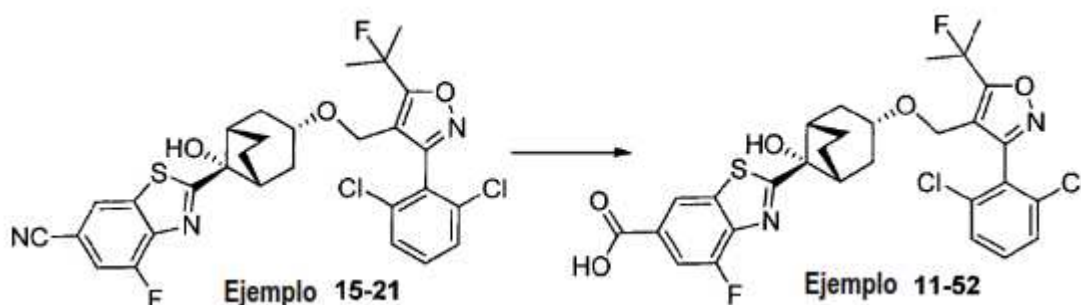
Ejemplo 11-51: Ácido 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-20**), se

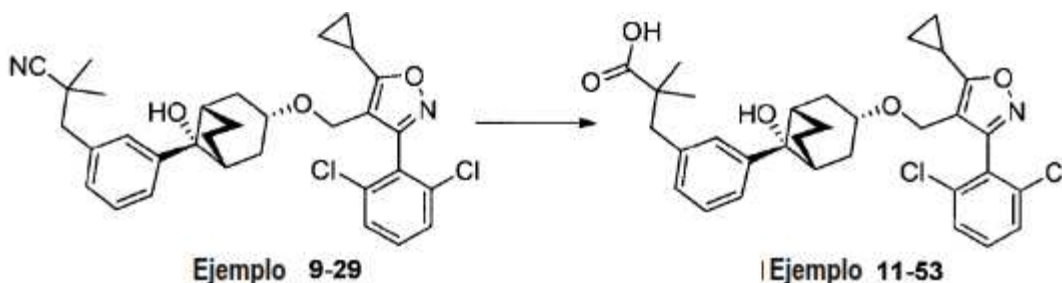
sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-51**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,39 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,57 (m, 4H), 6,52 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 6H). CLEM (IEN): m/z 605,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-52: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



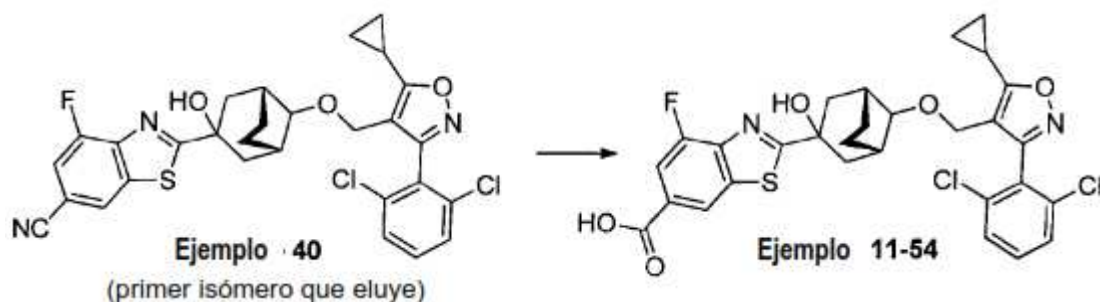
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-21**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-52**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,67 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77-7,59 (dd, J = 11,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 6,46 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 623,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-53: Ácido 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico



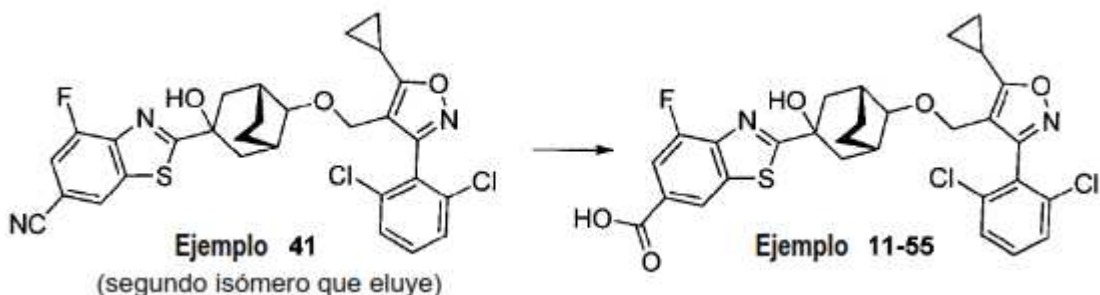
Siguiendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (**9-29**), se sintetizó el compuesto del título ácido 3-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico **11-53**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,20 (s a, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,38-2,34 (m, 3H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 8H), 1,05 (m, 6H), protón del hidroxilo no resuelto. CLEM (IEN): m/z 605,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 11-54: Ácido 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



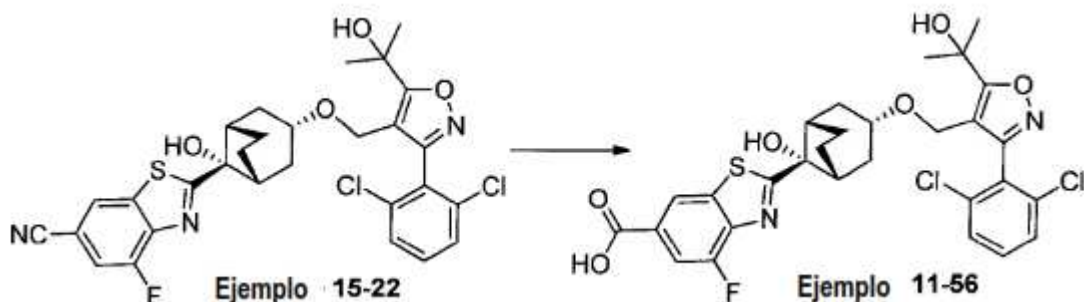
Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **40**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-54** como un isómero individual. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,37 (s a, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 6,16 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,46-2,40 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 4H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): *m/z* 603,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-55: Ácido 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **41**, se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-55** como un isómero individual. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,42 (s a, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 5,90 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,27-1,14 (m, 8H). CL/EM (ESI): *m/z* 603,1 (M+H)⁺.

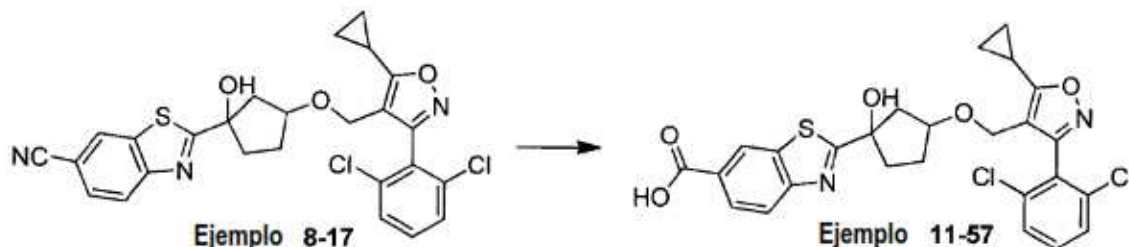
Ejemplo 11-56: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



Seguendo el procedimiento general **1D**, partiendo del ejemplo 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-22**), se sintetizó el compuesto del título ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico.

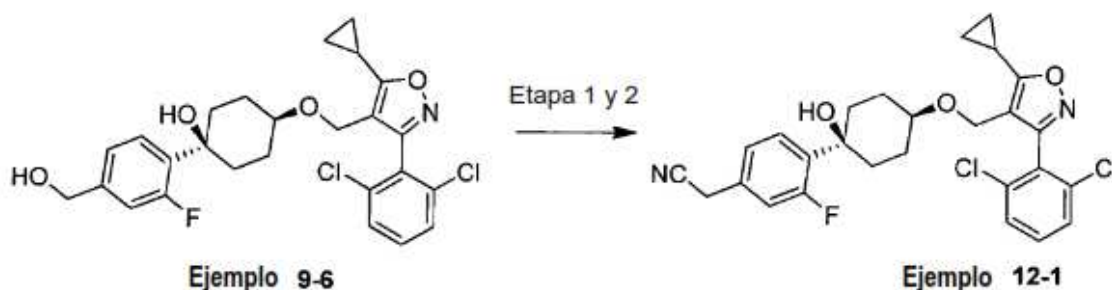
il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-56**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,43 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,77-1,71 (s, 4H), 1,58-1,53 (m, 8H), 1,42-1,39 (m, 2H). CLEM (IEN): m/z 603,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$, 621,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11-57: Ácido 2-(3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclopentil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



Una solución de 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclopentil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-17**, 35 mg, 0,07 mmol) y etanol (1,5 ml) se trató con NaOH 4 M (0,66 ml, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío, después se enfrió en un baño de hielo y se trató con agua (2 ml) y el pH se ajustó a ~4 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (ISCO 4 g sílice GOLD, EtOAc 0-100%) proporcionó el compuesto del título ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclopentil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,68-7,46 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,32-4,12 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 1H), 2,48-2,27 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,86 (dd, $J = 14,2$, 4,4 Hz, 1H), 1,78-1,59 (m, 1H), 1,24-1,01 (m, 4H). EM ($\text{M}+\text{H}$): 544,9.

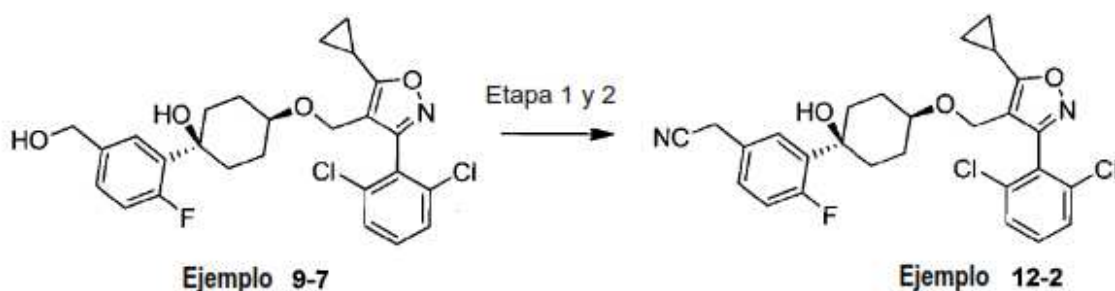
Ejemplo 12-1: 2-(4-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorofenil)acetronitrilo



Etapa 1: A una solución de (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)ciclohexanol (**9-6**) (250 mg, 0,50 mmol) en DCM (10 ml) se añadió MsCl (91 mg, 0,80 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a ta, se inactivó con agua y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se concentraron para producir metanosulfonato de 4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobencilo.

Etapa 2: A una solución de metanosulfonato de 4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorobencilo (238 mg, 0,41 mmol) en MeCN (8 ml) se añadió K_2CO_3 (113 mg, 0,82 mmol) y TMSCN (81 mg, 0,82 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 4:1) para dar 2-(4-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-3-fluorofenil)acetronitrilo **12-1**.

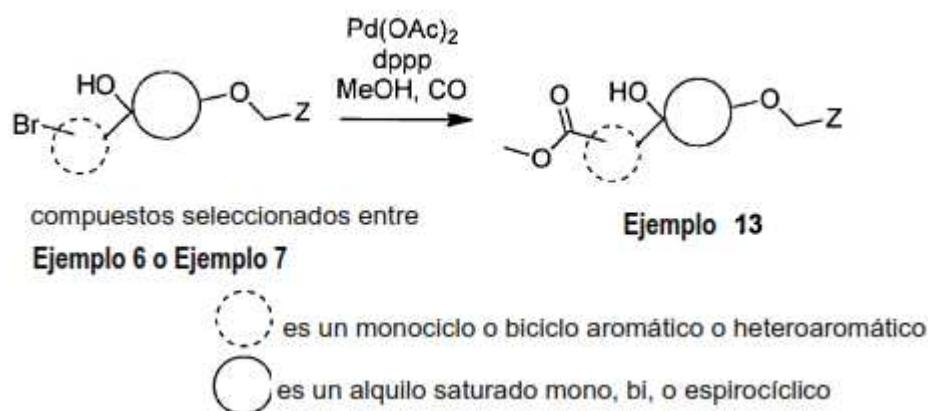
Ejemplo 12-2: 2-(3-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorofenil)acetronitrilo



Análogamente a lo descrita para el ejemplo 12-1 partiendo de (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)ciclohexanol (**9-7**), la síntesis proporcionó 2-(3-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorofenil)acetonitrilo **12-2**.

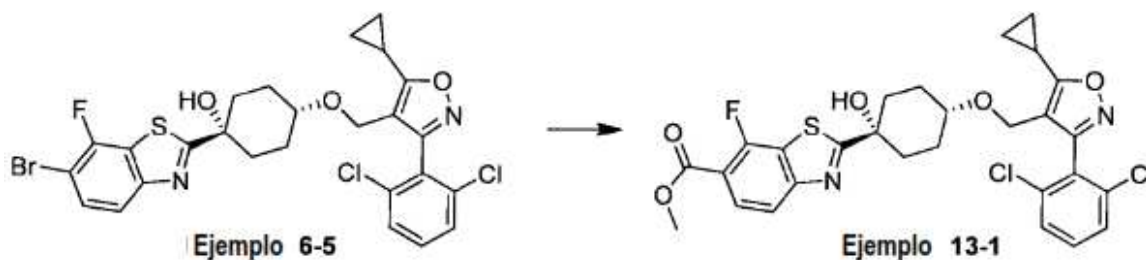
5

Procedimiento General 1E para la Síntesis del Ejemplo 13



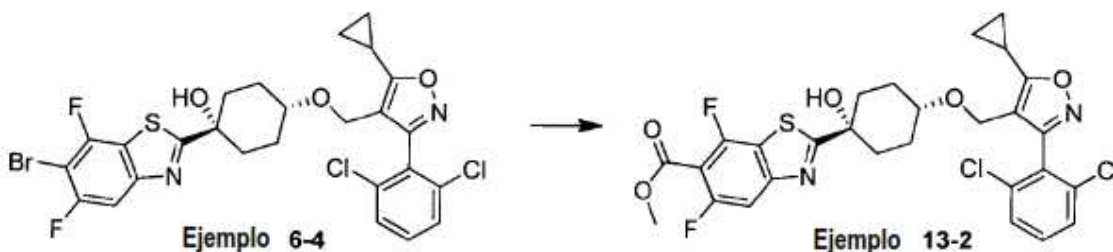
10 A una solución del bromuro (1,0 equiv.), dppp (0,2 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,2 equiv.), NEt₃ (20 equiv.) en MeOH se agitó a 60 °C bajo atmósfera de CO durante una noche, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por TLC prep. o cromatografía ultrarrápida para proporcionar los ejemplos 13.

15 **Ejemplo 13-1:** 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



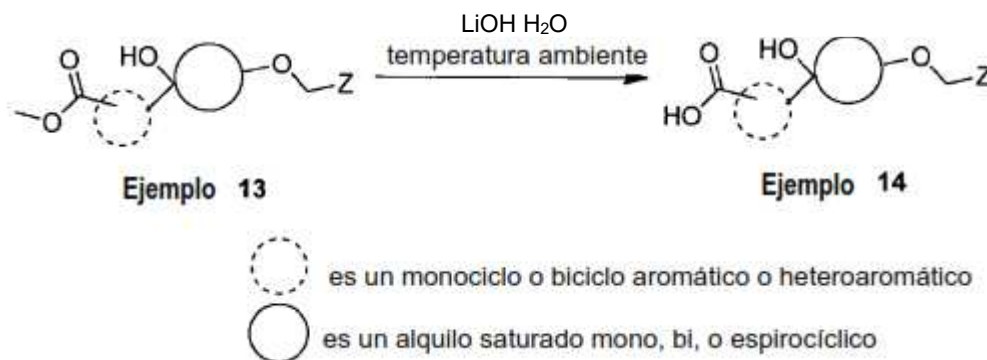
20 Siguiendo el procedimiento general 1E, partiendo de (1s,4s)-1-(6-bromo-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-5**), la síntesis proporcionó 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo **13-1**.

Ejemplo 13-2: 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



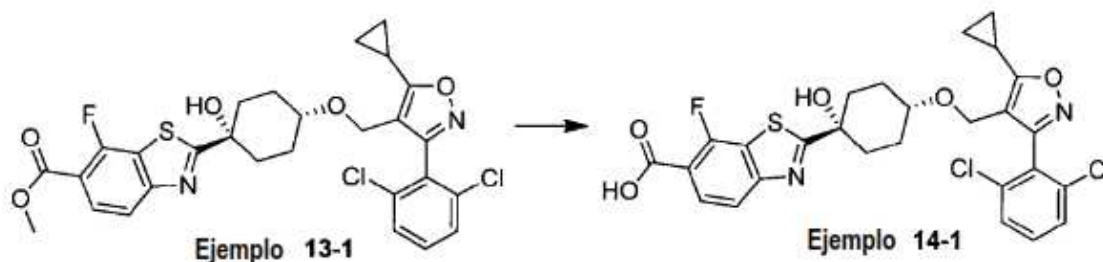
Seguendo el procedimiento general 1E, partiendo de (1s,4s)-1-(6-bromo-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanol (**6-4**), la síntesis proporcionó 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo **13-2**.

Procedimiento General 1F para la Síntesis del Ejemplo 14



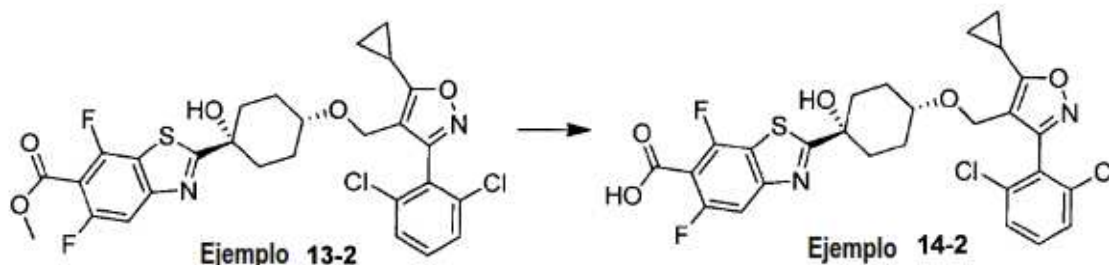
A una solución del éster (1,0 equiv.) en MeOH se añadió LiOH·H₂O (10 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró, se diluyó con agua, se acidificó a pH ~4 y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar los ejemplos **14-1**.

Ejemplo 14-1: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



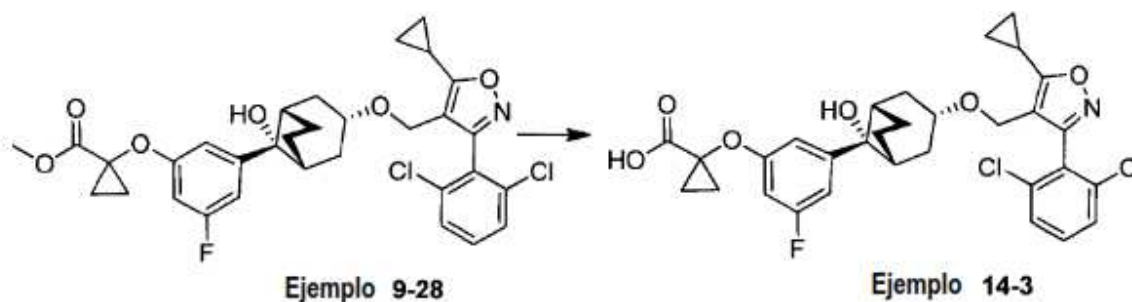
Seguendo el procedimiento general **1F**, partiendo de 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo **13-1**, la síntesis proporcionó ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **14-1**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,40 (s a, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,40 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 577,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14-2: Ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



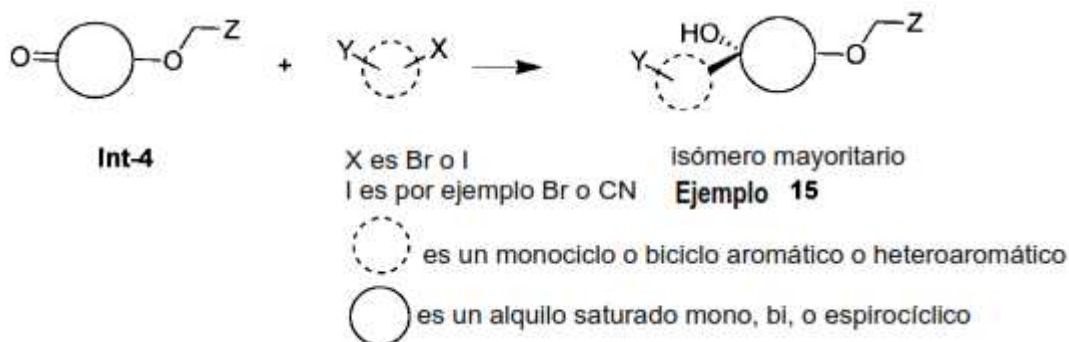
5 Siguiendo el procedimiento general **1F**, partiendo de 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo **13-2**, la síntesis proporcionó ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-5,7-difluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **14-2**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 14,05 (s a, 1H), 7,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,43 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 595,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14-3: Ácido 1-(3-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxílico



20 Siguiendo el procedimiento general **1F**, partiendo de 1-(3-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo (**9-28**), la síntesis proporcionó ácido 1-(3-((1R,3s,5S,8r)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluorofenoxi)ciclopropanocarboxílico **14-3**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,02 (s a, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60-6,57 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,80 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,57-1,51 (m, 4H), 1,28-1,09 (m, 10H), protón del hidroxilo no resuelto. CLEM (IEN): m/z 602,2 (M+H) $^+$.

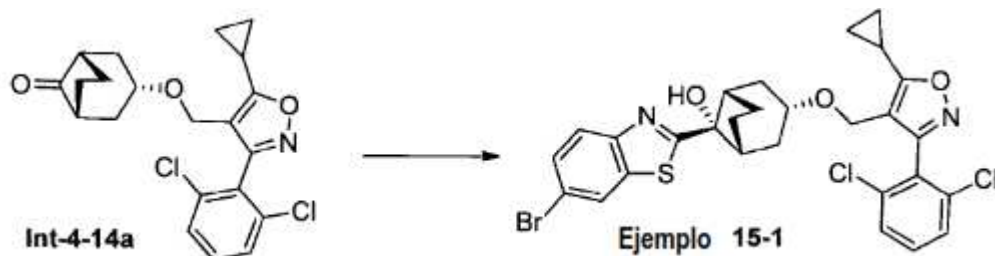
25 Procedimiento General 1G para la Síntesis del Ejemplo 15



30 Una solución de n-BuLi, (1,6 M en hexano) (2 equiv.) se añadió gota a gota durante 20 min a una solución de bromo/derivado de yodo (2 equiv.) en THF (10 vol.) a -78 °C en una atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y a continuación se añadió una solución de cetona **Int-4** (1 equiv.) en THF (10 vol.) gota a gota durante 20 min. La solución se agitó a -78 °C durante 2 h más y después se inactivó con NH_4Cl (sat.). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se

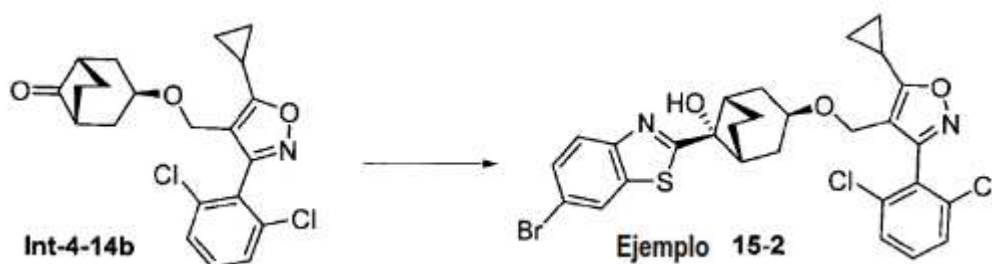
secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 15-1: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



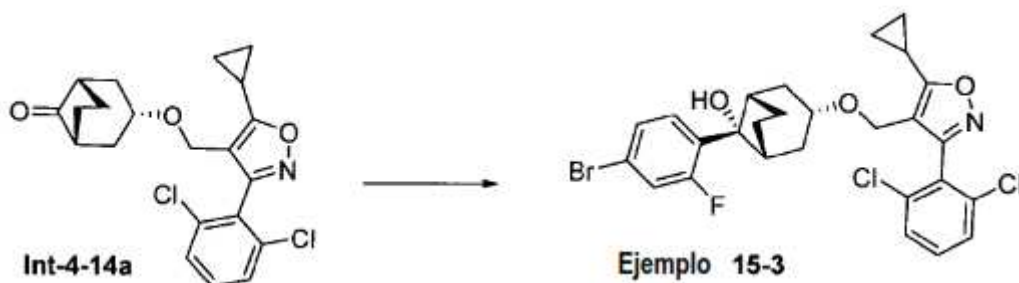
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 2,6-dibromobenzo[d]tiazol, la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-1**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,65-3,59 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,04-1,73 (m, 8H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), protón del hidroxilo no resuelto. EM (IEN): m/z 620,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 15-2: (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



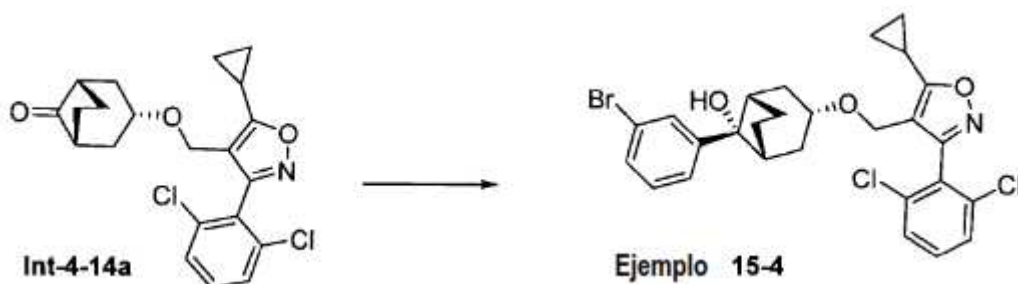
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14b**) and 2,6-dibromobenzo[d]tiazol, la síntesis proporcionó (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-2**.

Ejemplo 15-3: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



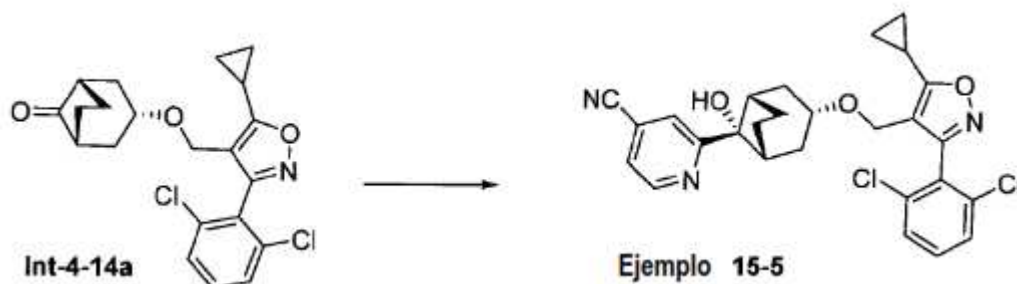
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno, la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-3**.

Ejemplo 15-4: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(3-Bromofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



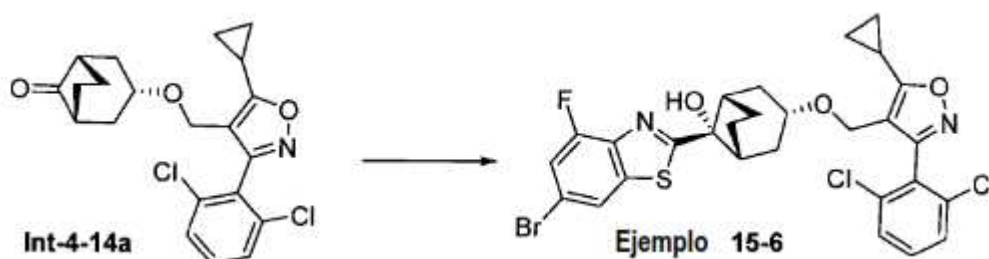
5 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 1,3-dibromobenceno, la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(3-bromofenil)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-4**.

10 **Ejemplo 15-5:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinonitrilo



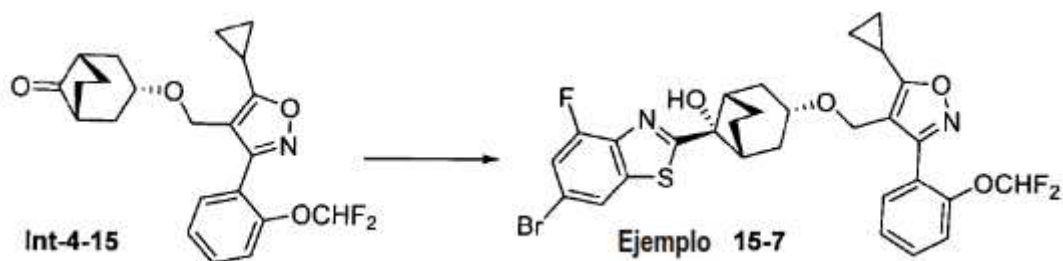
15 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 2-bromoisonicotinonitrilo, la síntesis proporcionó 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinonitrilo **15-5**.

20 **Ejemplo 15-6:** (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



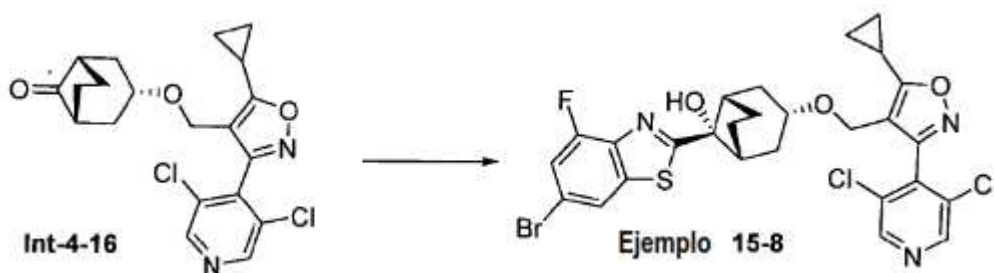
25 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-6**.

Ejemplo 15-7: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



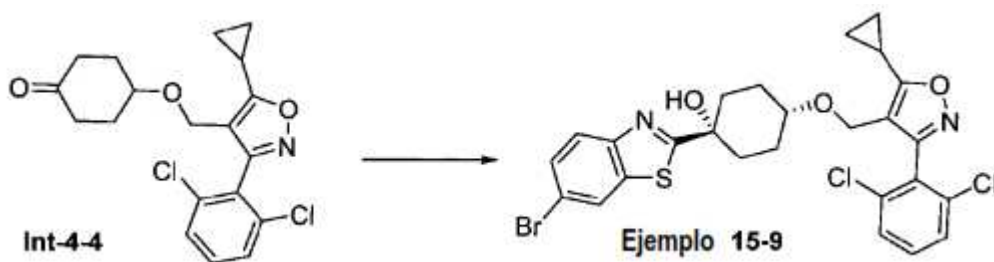
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-15**) y 6-bromo-4-fluoro-benzo[*d*]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-7**.

Ejemplo 15-8: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



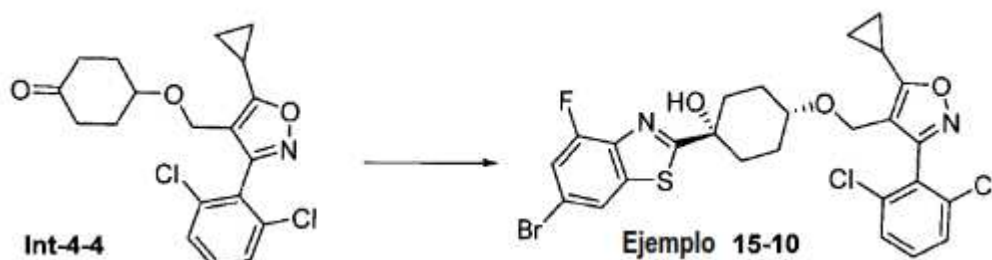
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-16**) y 6-bromo-4-fluoro-benzo[*d*]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bronno-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-8**.

Ejemplo 15-9: (1*s*,4*s*)-1-(6-Bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol



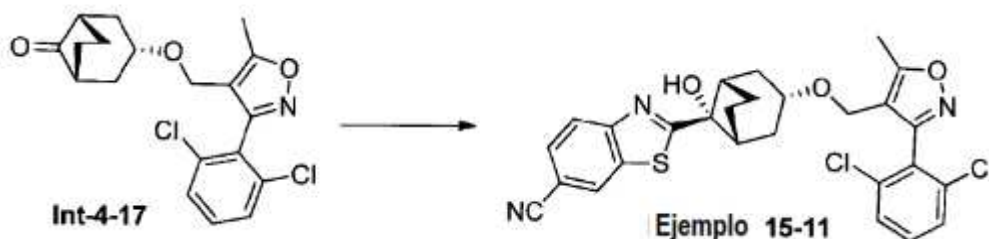
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) y 2,6-dibromobenzo[*d*]tiazol, la síntesis proporcionó (1*s*,4*s*)-1-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-9**.

Ejemplo 15-10: (1s,4s)-1-(6-Bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol



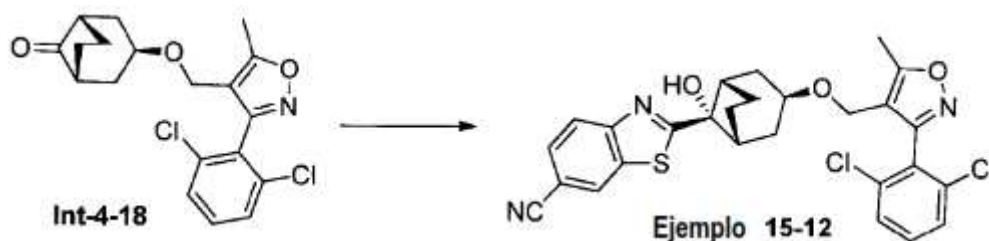
5 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó (1s,4s)-1-(6-bromo-4-fluorobenzo[c]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-10**.

10 **Ejemplo 15-11:** 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1R,3s,5S)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-17**) y 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo, la síntesis proporcionó 2-((1R,3s,5S,8r)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-11**.

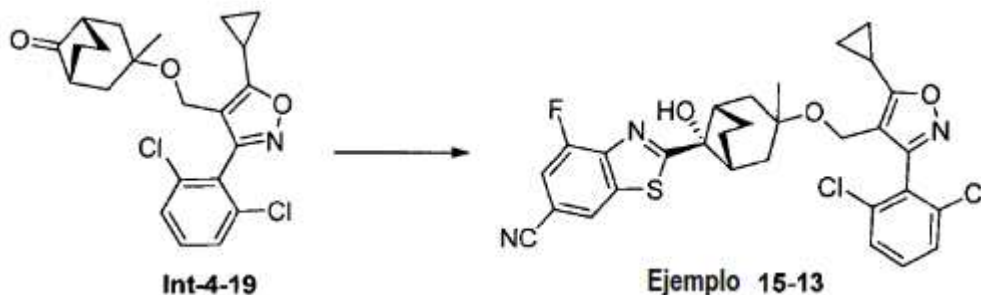
20 **Ejemplo 15-12:** 2-((1R,3r,5S,8r)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1R,3r,5S)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-18**) y 2-bromobenzo[c]tiazol-6-carbonitrilo, la síntesis proporcionó 2-((1R,3r,5S,8r)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-12**.

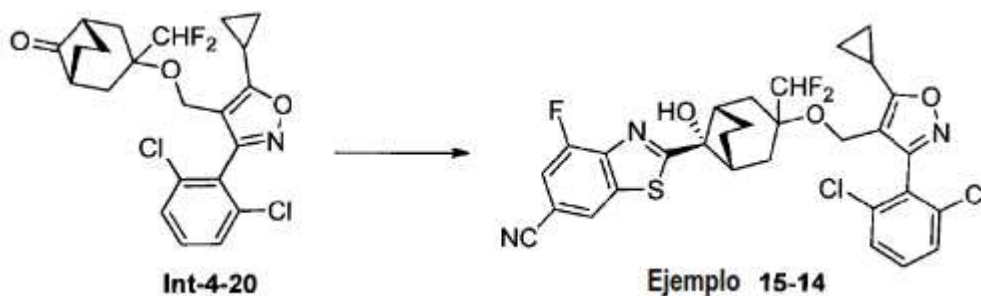
30

Ejemplo 15-13: 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



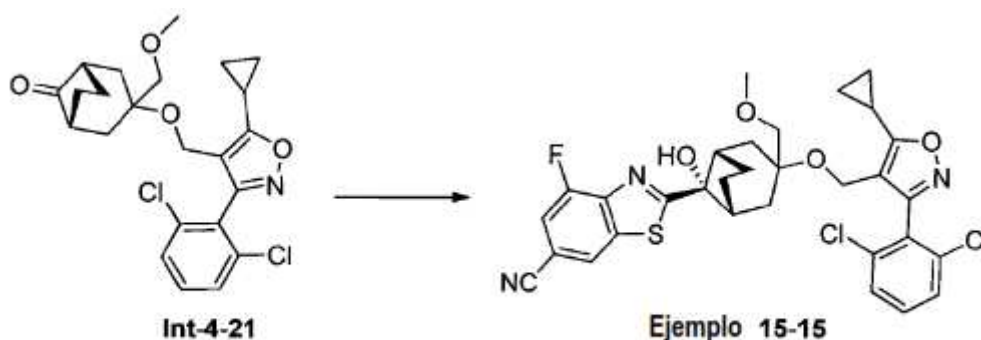
Seguendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-19**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-metilbicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-13** como un isómero individual.

Ejemplo 15-14: 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)-8-hidroxibicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



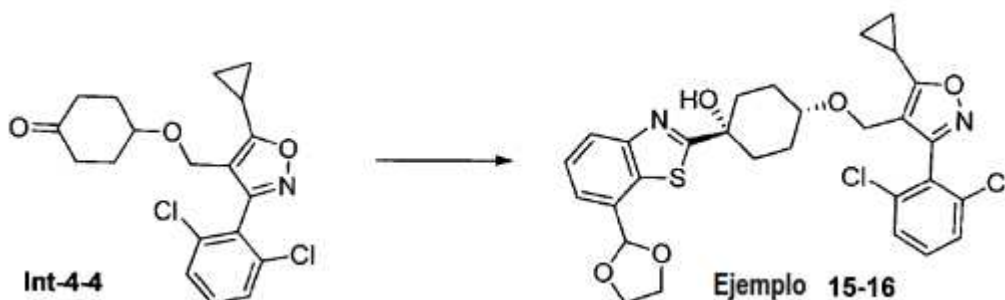
Seguendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)bicyclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-20**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-(difluorometil)-8-hidroxibicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-14** como un isómero individual.

Ejemplo 15-15: 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)bicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



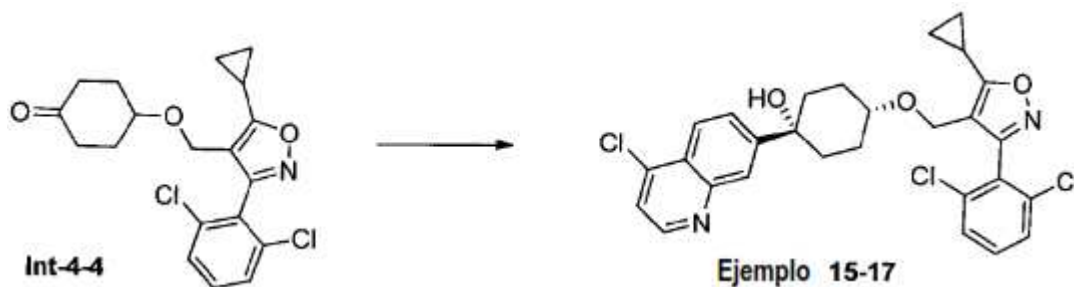
Seguendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((1*R*,5*S*)-3-(metoximetil)espiro[bicyclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan-3-il)oxi)metil)isoxazol (**Int-4-21**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (**Int-6-5**), la síntesis proporcionó 2-((1*R*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxi-3-(metoximetil)bicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **15-15** como un isómero individual.

Ejemplo 15-16: (1s,4s)-1-(7-(1,3-Dioxolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol



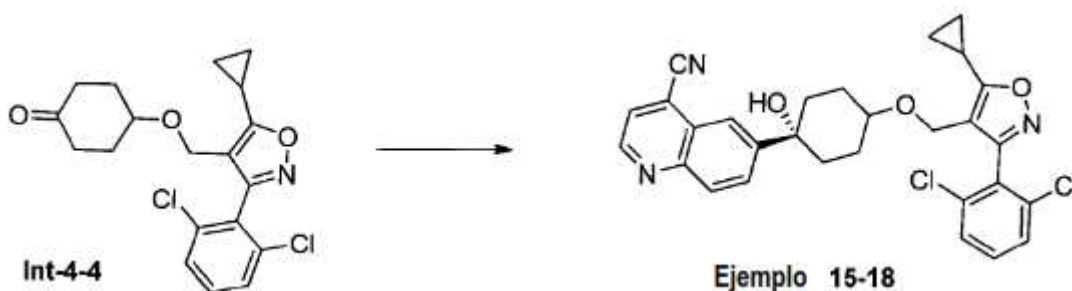
5 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) y 7-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]tiazol **Int-6-8**, la síntesis proporcionó (1s,4s)-1-(7-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-16**.

10 **Ejemplo 15-17:** (1s,4s)-1-(4-Cloroquinolin-7-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol



15 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) y 7-bromo-4-cloroquinolina, la síntesis proporcionó (1s,4s)-1-(4-cloroquinolin-7-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-17**.

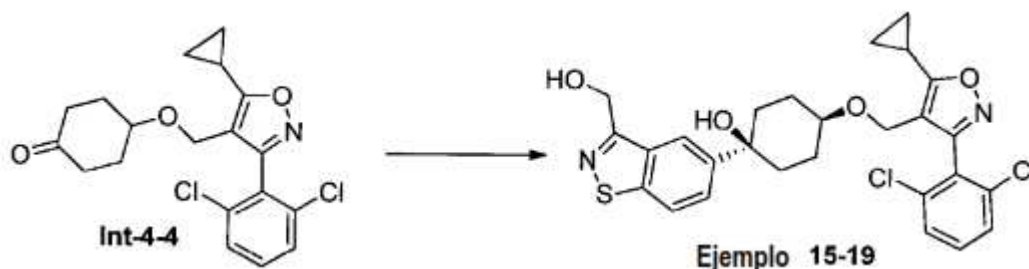
Ejemplo 15-18: 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo



20 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) y 6-yodoquinolina-4-carbonitrilo **Int-6-9**, la síntesis proporcionó 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo **15-18**.

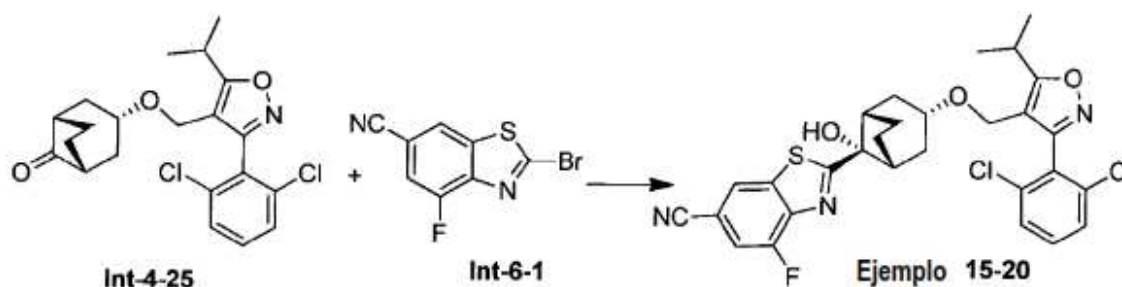
25

Ejemplo 15-19: (1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(3-(hidroximetil)benzo[*d*]isotiazol-5-il)ciclohexan-1-ol



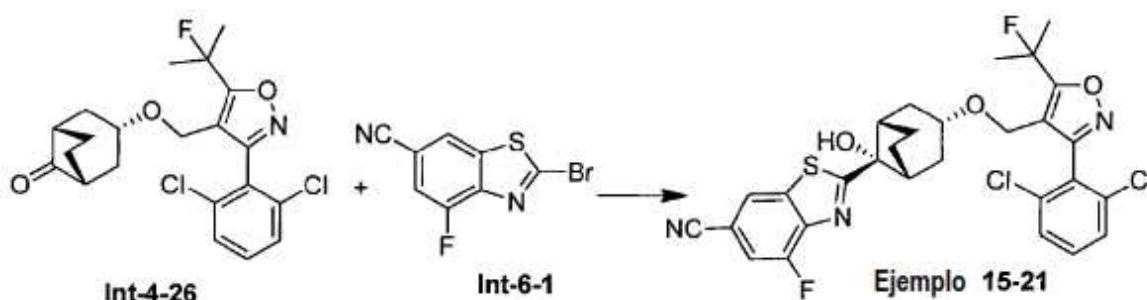
5 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexanona (**Int-4-4**) and (5-bromobenzo[*d*]isotiazol-3-il)metanol **Int-6-10**, la síntesis proporcionó (1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(3-(hidroximetil)benzo[*d*]isotiazol-5-il)ciclohexan-1-ol **15-19**.

10 **Ejemplo 15-20:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo del intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-25** y 2-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**15-20**) se sintetizó (el isómero minoritario no se aisló).

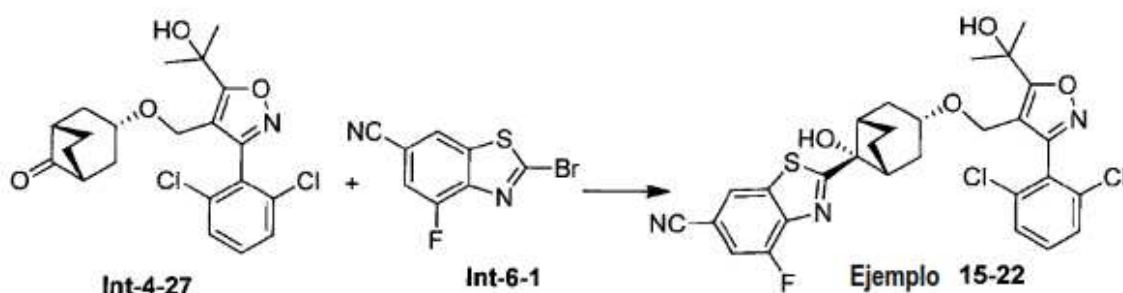
20 **Ejemplo 15-21:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo del intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-26** y 2-bromo-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (**15-21**) (el isómero minoritario no se aisló).

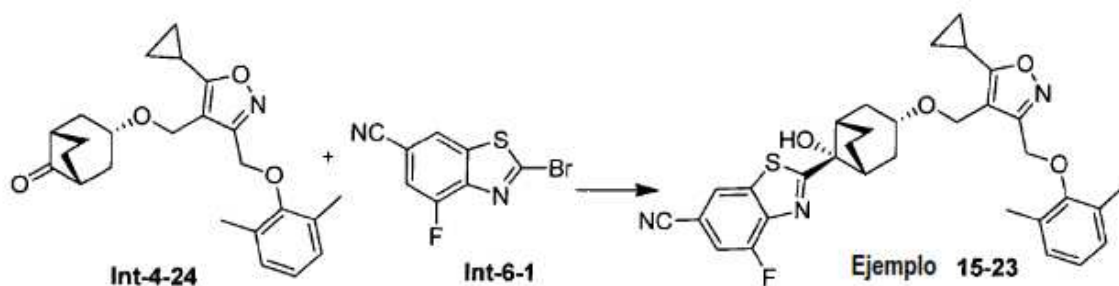
30

Ejemplo 15-22: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



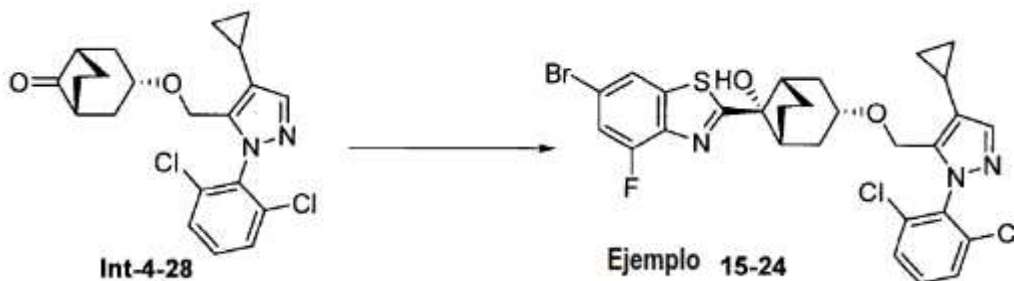
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo del intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-27** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((3-(2,6-Diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-22**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 15-23: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



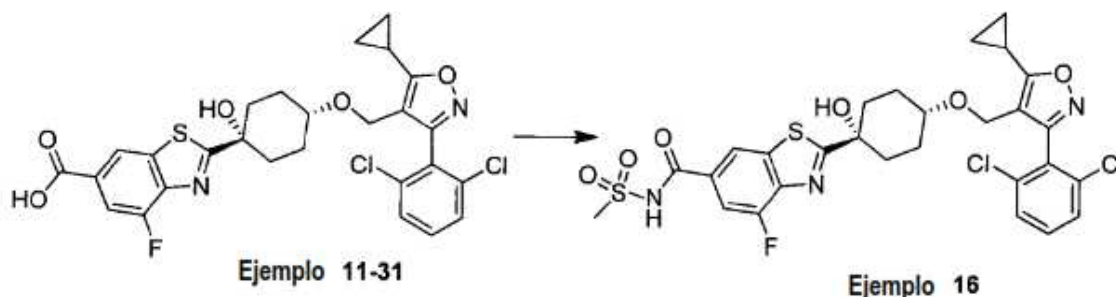
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo del intermedio (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona **Int-4-24** y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1**, se sintetizó el compuesto del título 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-((2,6-dimetilfenoxi)metil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**15-23**) (el isómero minoritario no se aisló).

Ejemplo 15-24: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



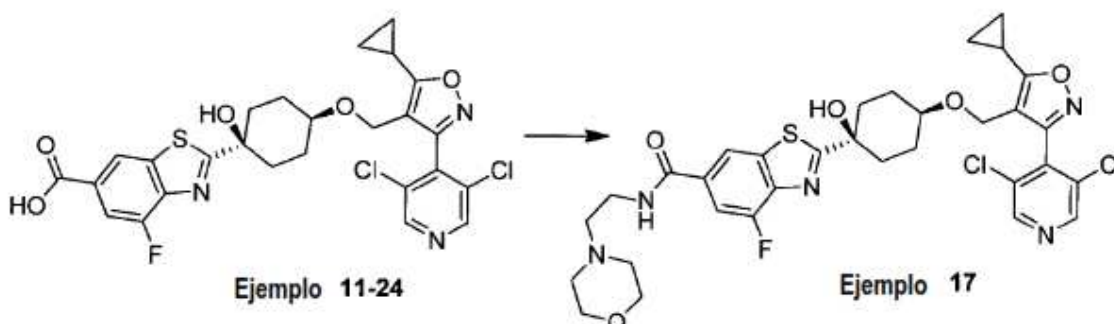
Siguiendo el procedimiento general **1G**, partiendo de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-28**) y 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina **Int-6-5**, la síntesis proporcionó (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **15-24**.

Ejemplo 16: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



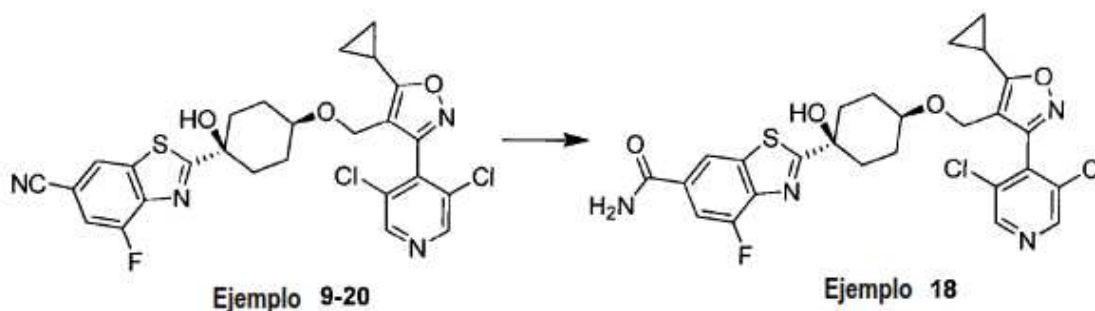
A una solución de ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-31** (200 mg, 0.35 mmol) en DMF (10 ml) se añadió EDCI (134 mg, 0.7 mmol), DMAP (85 mg, 0.7 mmol) y metanosulfonamida (67 mg, 0.7 mmol). La mezcla se agitó a t ambiente durante 12 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida **16**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,30 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 6,34 (s a, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,92-1,65 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 654,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluoro-*N*-(2-morfolinoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



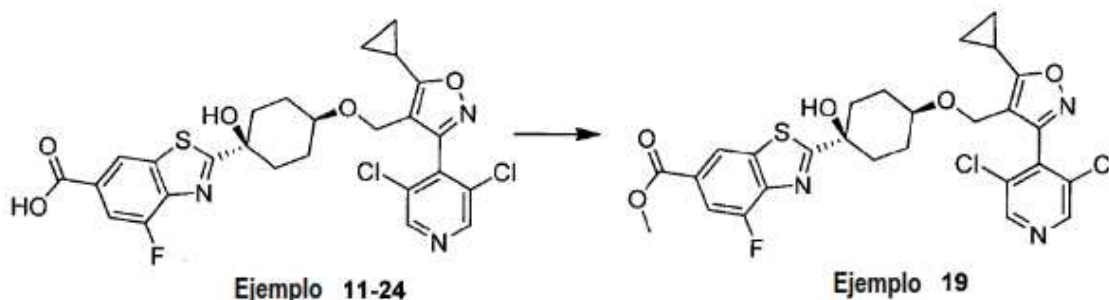
Análogamente a lo descrito en el Ejemplo 16, excepto usando ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-24** y 2-morfolinoetanamina como material de partida, se preparó el compuesto del título 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluoro-*N*-(2-morfolinoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida **17**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (s, 2H), 8,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,42 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 7H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 690,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida



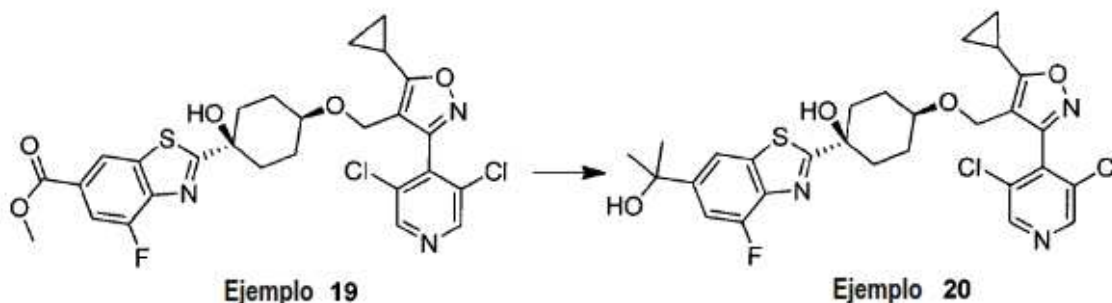
A una solución de 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**9-20**) (200 mg, 0,36 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaOH ac. (1N, 1 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 h, se dejó enfriar, se acidificó con HCl (4 M, 1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida **18**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,92-1,65 (m, 6H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 577,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: 2-((1s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



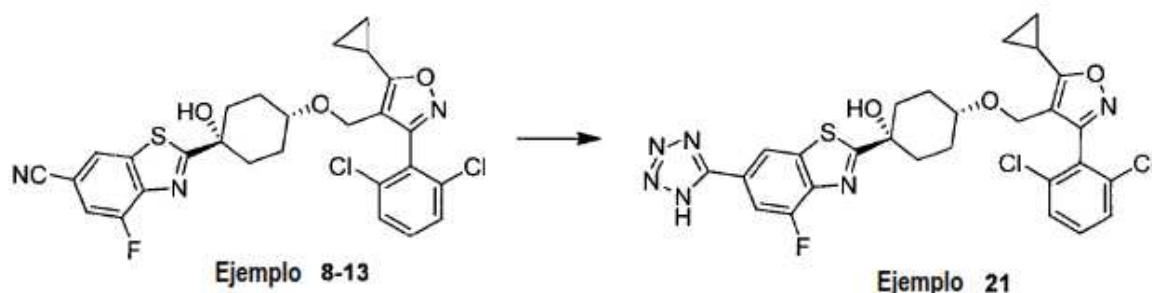
A una solución de ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (**11-24**) (200 mg, 0,35 mmol) en una mezcla de THF (8 ml) y MeOH (2 ml) se añadió TMSCHN₂ (2 M en hexano, 0,4 ml, 0,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (DCM/EtOAc = 10:1) para dar 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo **19**.

Ejemplo 20: (1 s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanol



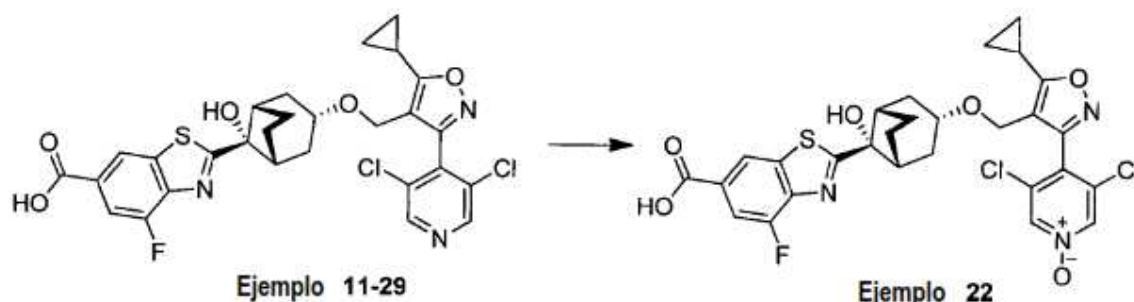
A una solución de 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (**19**) (200 mg, 0,34 mmol) en THF seco (10 ml) a -10 °C se añadió lentamente MeMgBr (3M en Et₂O, 1,2 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con NH₄Cl ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanol **20**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 592,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: (1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-5-il)benzo[*c*]tiazol-2-il)ciclohexanol



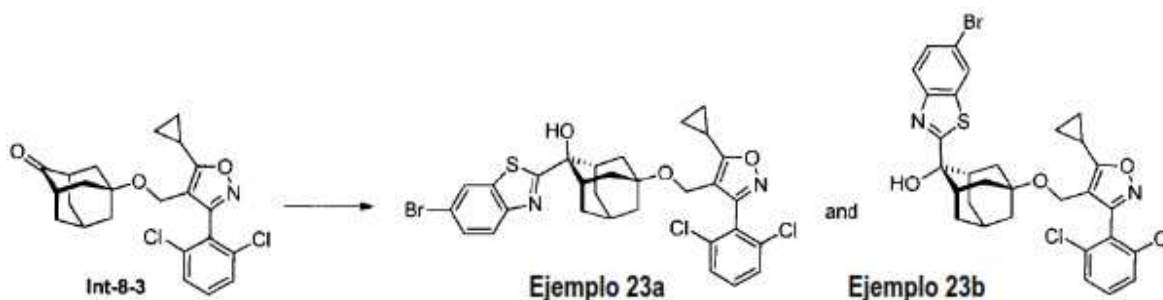
A una solución de 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxibencilo)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo **8-13** (300 mg, 0.54 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaN₃ (350 mg, 5.4 mmol) y NH₄Cl (290 mg, 5.4 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h, se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar (1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)ciclohexanol **21**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 4H), hidrógeno del tetrazol no resuelto. CLEM (IEN): m/z 600,7 (M+H)⁺

Ejemplo 22: 4-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-Carboxi-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)-3,5-dicloropiridina-1-óxido



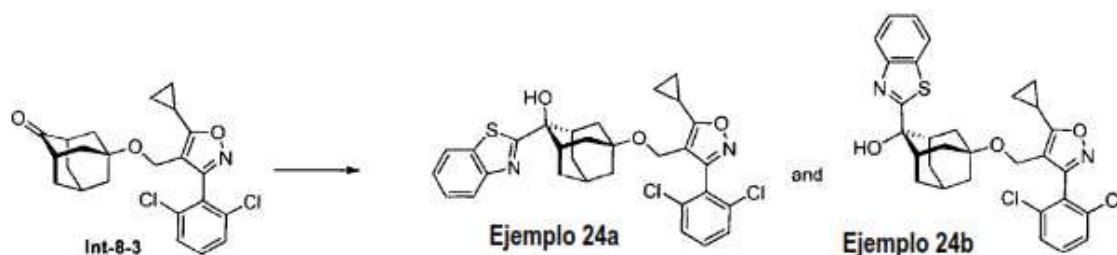
A una solución del ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carboxílico (**11-29**) (150 mg, 0.25 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió H₂O₂ (solución acuosa al 30%; 3,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 12 h más, se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHSO₃ y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se concentraron y se purificaron por HPLC prep. dos veces para dar 4-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-carboxi-4-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)metil)-5-ciclopropilisoxazol-3-il)-3,5-dicloropiridina 1-óxido **22**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 13,23 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 3H), 1,88-1,82 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,19-1,05 (m, 4H). EM (IEN): m/z 619,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 23a y Ejemplo 23b: (1/*r*.SS^sJs)[^]-(e-Bromobenzo[*d*]tiazol[^]-il)-3-((3-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **23a** and (1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **23b**



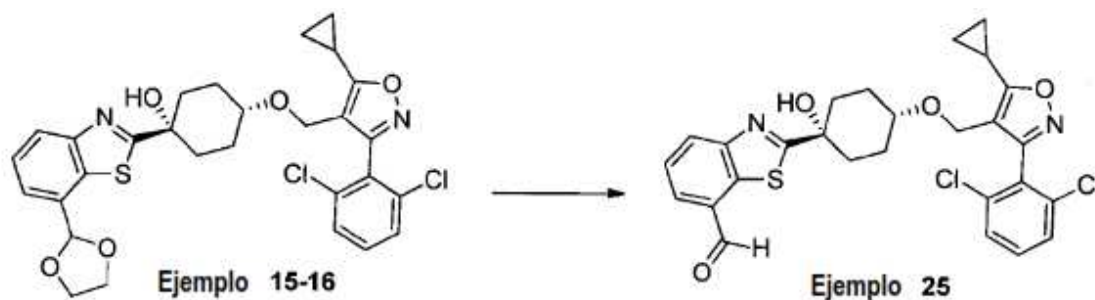
Una solución de (1*R*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ona **Int-8-3** (600 mg, 1.39 mmol) y 2,6-dibromobenzo[d]tiazol (815 mg, 2.78 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de Ar, después *n*-BuLi (1.6 M, 1.56 ml, 2.5 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 2 h más, a continuación se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar el isómero minoritario (1*R*,2*r*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **23a** y el isómero mayoritario (1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **23b** (500 mg).

Ejemplo 24a y Ejemplo 24b: (1*R*,2*r*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **24a** y (1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **24b**



Una solución de (1*R*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ona **Int-8-3** (50 mg, 116 μmol) y 2-bromobenzo[d]tiazol (50 mg, 232 μmol) se trató como se describe en el Ejemplo 23 para dar el isómero minoritario (1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **24a** y el isómero mayoritario (1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-2-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)adamantan-2-ol **24b**. **24a**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H). EM (IEN): *m/z* 566.9 (*M*+1)⁺. **24b**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.53-1.23 (m, 9H), 1.08-0.98 (m, 4H). EM (IEN): *m/z* 566.9 (*M*+1)⁺.

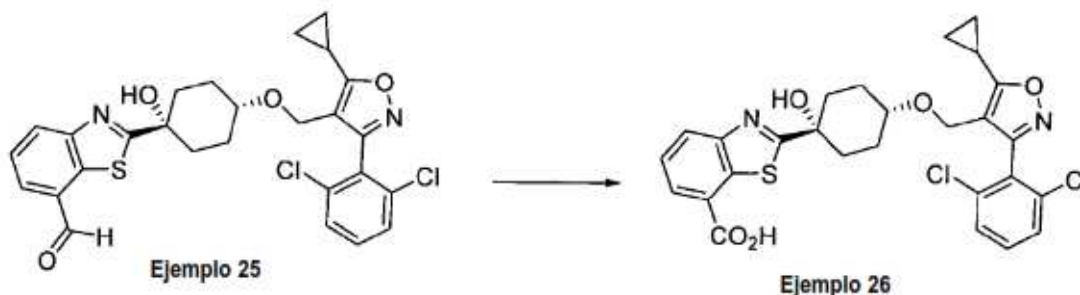
Ejemplo 25: 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-7-carbaldehído



A una solución de (1*s*,4*s*)-1-(7-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[c]tiazol-2-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-16** (1.2 g, 2.0 mmol) en acetona (20 ml) se añadió H₂SO₄ (2.0 ml) a ta y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para dar el 2-((1*s*,4*s*)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]tiazol-7-carbaldehído **25**.

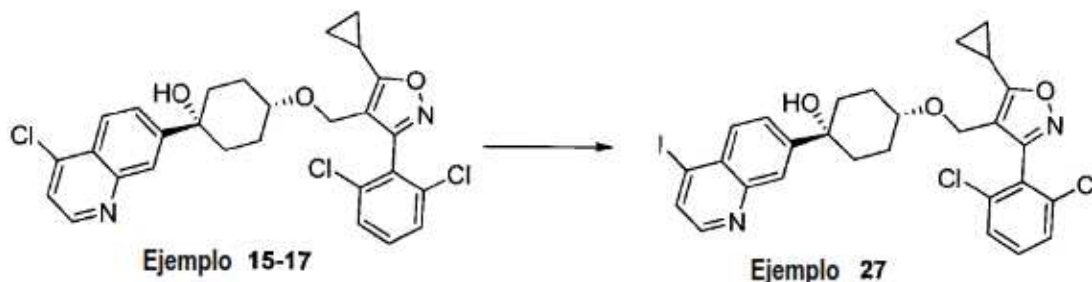
Ejemplo 26: Ácido
hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico

2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-



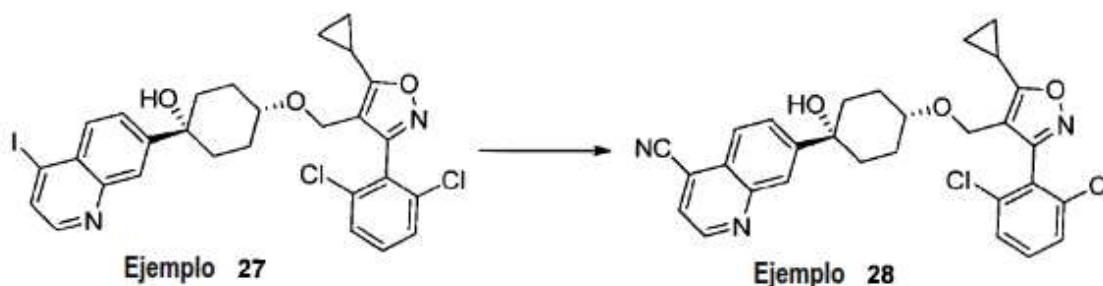
A una solución de KMnO_4 (1,0 g) en H_2O (50 ml) se añadió H_2SO_4 (1,0 ml). A continuación, esta solución se añadió lentamente a una solución agitada de 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-7-carbaldehído **25** (400 mg, 0,74 mmol) en acetona (10 ml) y la agitación se continuó hasta consumir todo el material de partida. La mezcla se filtró, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título ácido 2-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico **26**. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,62 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 559,5 (M+H) $^+$.

Ejemplo 27: (1 s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-yodoquinolin-7-il)ciclohexan-1-ol



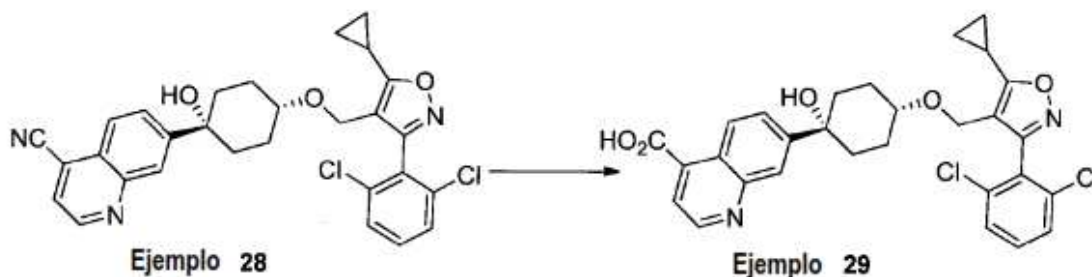
Una mezcla de (1 s,4s)-1-(4-cloroquinolin-7-il)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)ciclohexan-1-ol **15-17** (1,05 g, 1,96 mmol) y KI (1,66 g, 10,0 mmol) en acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-yodoquinolin-7-il)ciclohexan-1-ol **27** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 28: 7-((1 s,4s)-4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo



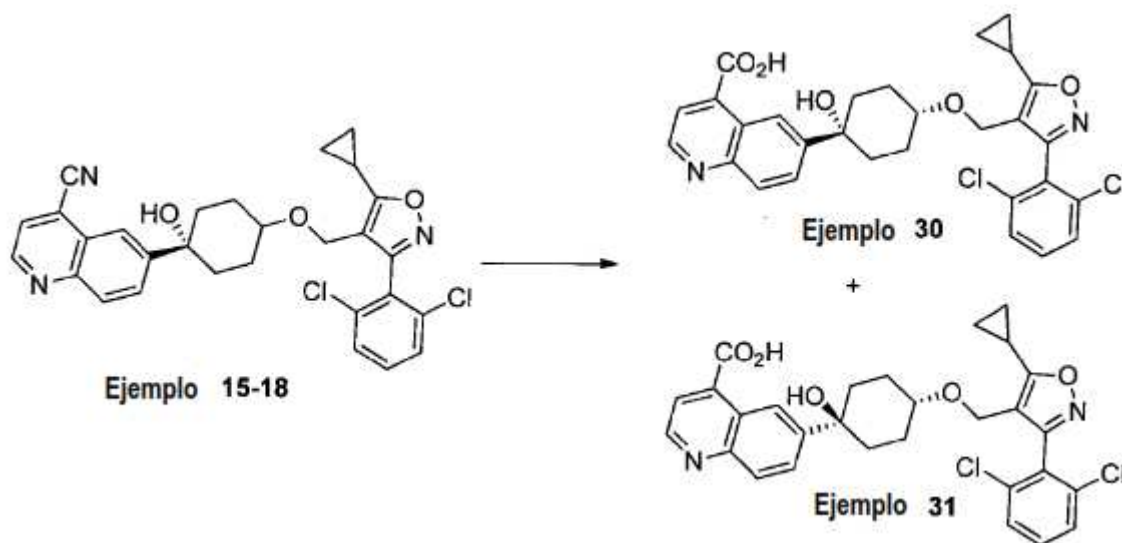
Una mezcla de (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(4-yodoquinolin-7-il)ciclohexan-1-ol **27** (1,3 g, 1,96 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (468 mg, 4,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (230 mg, 0,2 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó con N_2 . La mezcla se agitó a 125 $^\circ\text{C}$ durante una noche, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La solución se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidrox ciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo **28**.

Ejemplo 29: Ácido 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico



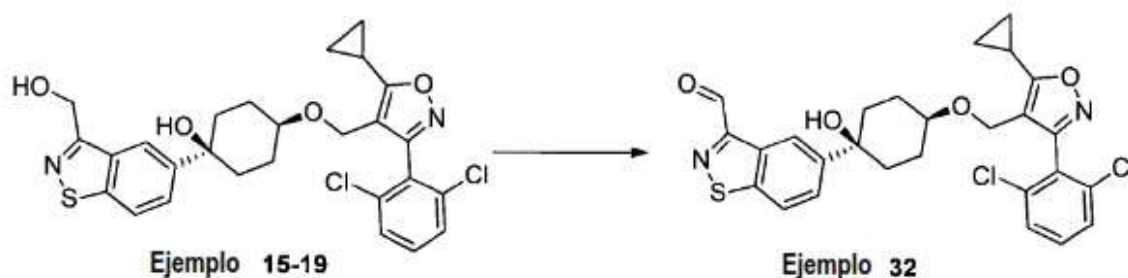
A una solución de 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo **28** (460 mg, 0.86 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH ac. (20%, 10 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta, se concentró, se diluyó con agua y se acidificó con HCl ac. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar ácido 7-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico **29**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,83 (s a, 1H), 9,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,83-1,49 (m, 8H), 1,18-1,12 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 553,5 (M+H)⁺.

Ejemplos 30 y 31: Ácido 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico (**30**) y ácido 6-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico (**31**)



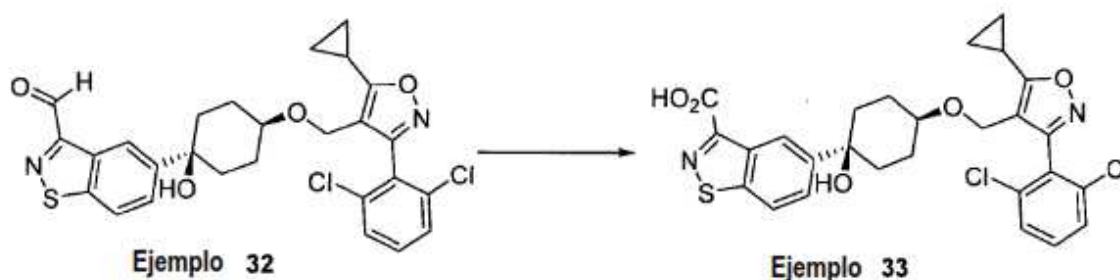
A una solución de 6-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carbonitrilo **15-18** (460 mg, 0.86 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH ac. (20 %, 10 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta, se concentró, se diluyó con agua y se acidificó con HCl ac. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar por separado el ácido 6-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico **30** (isómero mayoritario) y el ácido 6-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)quinolina-4-carboxílico **31** (isómero minoritario). RMN **30**: ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,0 (s a, 1H), 9,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 8H), 1,24-1,18 (m, 5H). CL/EM (ESI): m/z 553,1 (M+H)⁺. **31**: CL/EM (ESI): m/z 553,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: 5-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]isotiazol-3-carbaldehído



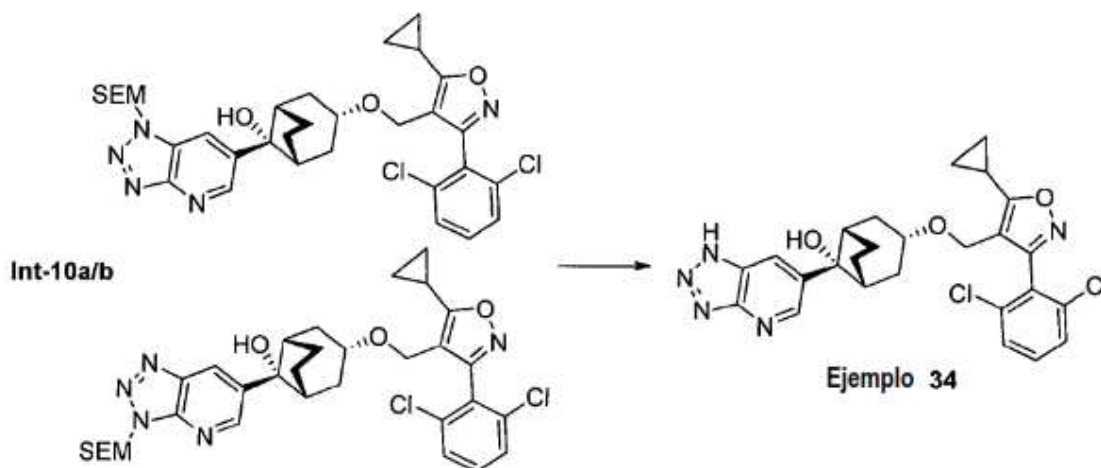
A una solución de (1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-(3-(hidroximetil)benzo[d]isotiazol-5-il)ciclohexan-1-ol **15-19** (500 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin en porciones a 0 °C hasta que se consumió el material de partida. Se añadió PE (20 ml) a la reacción y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar 5-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]isotiazol-3-carbaldehído **32**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,89-1,65 (m, 8H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 2H), protón del hidroxilo no resuelto.

Ejemplo 33: Ácido 5-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico



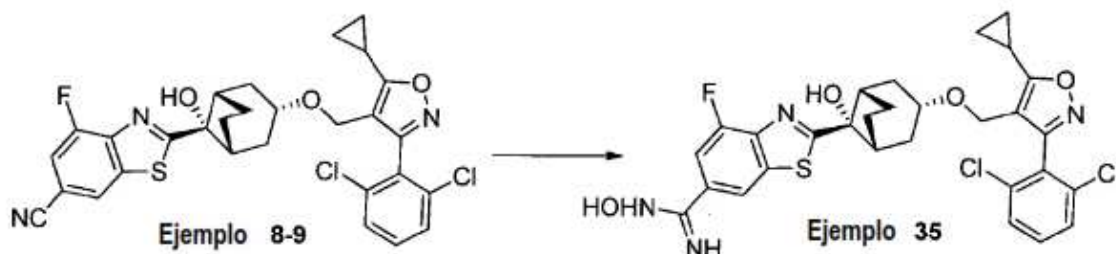
A una mezcla de 5-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]isotiazol-3-carbaldehído **32** (240 mg, 0,44 mmol) en H₂O (3 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió Oxona (168 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido 5-((1s,4s)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-hidroxiciclohexil)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico **33**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,62 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,91-1,67 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 559,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(1*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



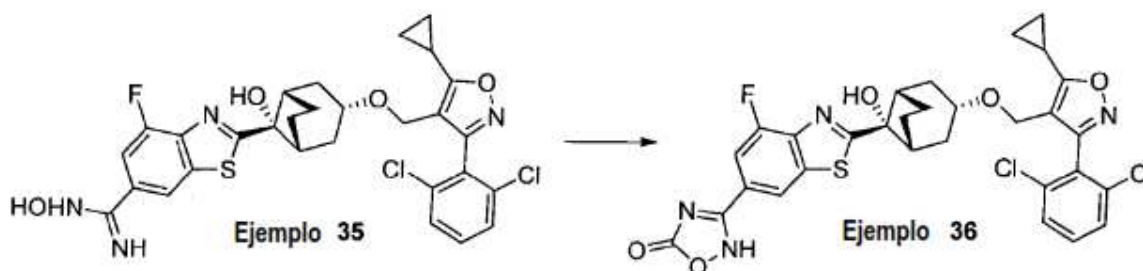
5 A una solución de intermedio protegido por SEM Int-10a (isómero mayoritario, 150 mg, 0,23 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió HCl/EtOAc (2,0 M, 0,5 ml.) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **34**. El mismo procedimiento se aplicó al intermedio protegido por SEM Int-10b (isómero minoritario). Se obtuvo el mismo compuesto final **34**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16,26 y 15,89 (2 a s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,42 y 8,21 (2 a s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,92 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 4H), 1,19-1,08 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 526,0 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 35:** 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluoro-*N*-hidroxibenzo[d]tiazol-6-carboximidamida



20 A una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **8-9** (150 mg, 0,26 mmol) en EtOH (4 ml) y H₂O (1 ml) se añadió Na₂CO₃ (55 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (36 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluoro-*N*-hidroxibenzo[d]tiazol-6-carboximidamida **35**.

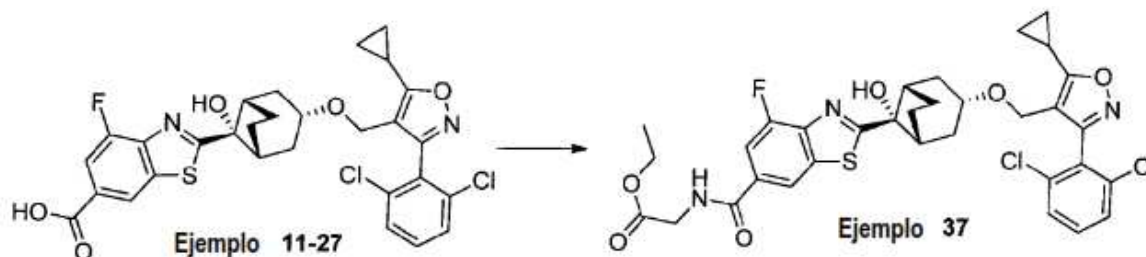
Ejemplo 36: 3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-^e-diclorofenil)isoxazoM-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(2*H*)-ona



A una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-

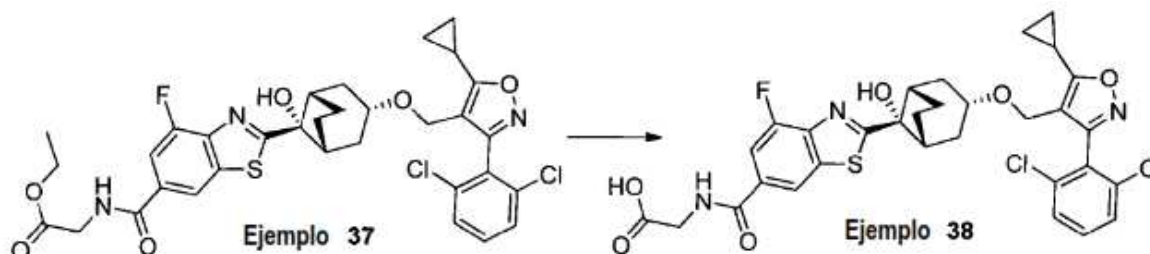
hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluoro-*N*-hidroxibenzo[d]tiazol-6-carboximidamida **35** (118 mg, 0,19 mmol) en THF (5 ml) se añadió CDI (92 mg, 0,57 mmol) y DBU (87 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se acidificó con HCl (1M) y después se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(2*H*)-ona **36**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 3H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 643,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetato de etilo



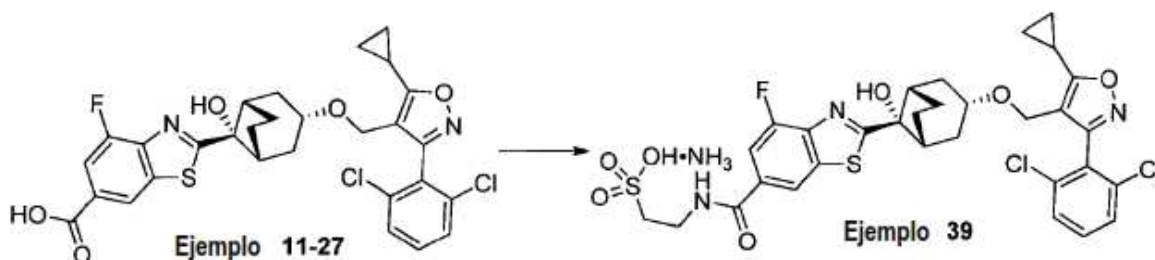
A una solución de ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-27** (150 mg, 0,25 mmol) en DMF (10 ml) se añadió EDCI (100 mg, 0,5 mmol), DMAP (60 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de éster etílico de glicina (70 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100:1) para dar 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetato de etilo **37**.

Ejemplo 38: Ácido 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)acético



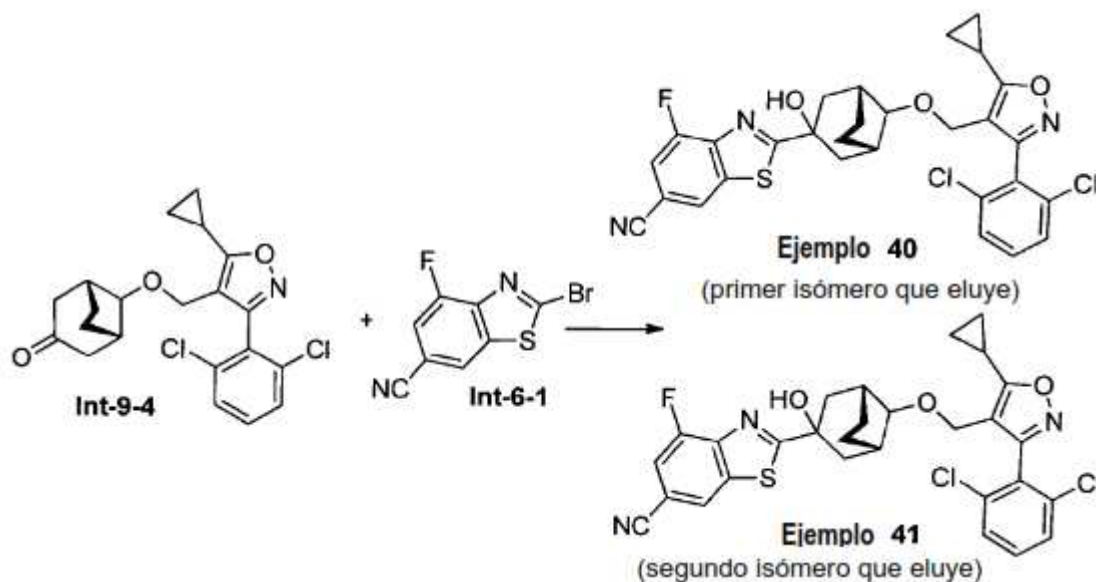
A una solución de 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetato de etilo **37** (100 mg, 0,15 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaOH ac. (1N, 10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h, se acidificó con HCl (4 M, 10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar ácido 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)acético **38**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,66 (s a, 1H), 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81-7,58 (m, 4H), 6,53 (s a, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 3H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 660,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)etanosulfónico, sal de amonio



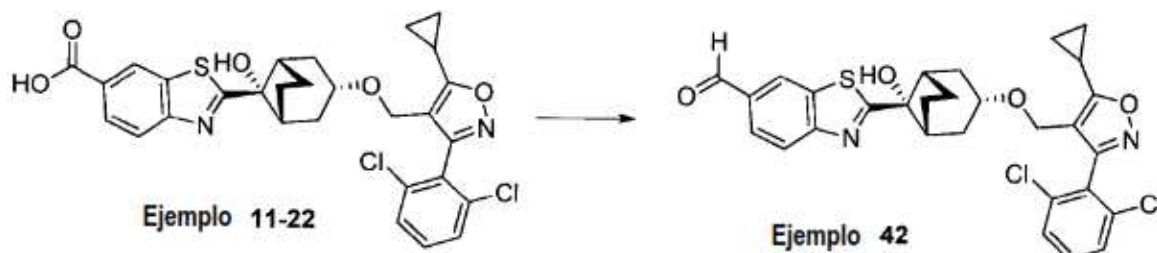
A una solución de ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-27** (150 mg, 250 μ mol) en DMF (10 ml) se añadió EDCI (100 mg, 500 μ mol), DMAP (60 mg, 500 μ mol) y taurina (63 mg, 500 μ mol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml) y se añadió NH_4OH 1*N* (0,5 ml), se concentró y a continuación se purificó HPLC prep para dar para dar la sal de amonio del ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamido)etanosulfónico **39**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71-7,58 (m, 4H), 7,20-6,98 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 3H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41-2,36 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 4H). CLEM (IEN): m/z 710,0 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^+$.

Ejemplo 40 y Ejemplo 41: 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**40**, eluyendo en primer lugar el isómero) y 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**41**, eluyendo en segundo lugar el isómero)



Al compuesto (1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-3-ona **Int-9-4** (200 mg, 492 μ mol) y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **Int-6-1** (190 mg, 738 μ mol) en THF seco (20 ml.) se añadió $n\text{-BuLi}$ (1,6*M* en hexano; 0,6 ml, 984 μ mol) a -78°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, se inactivó con NH_4Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por TLC prep. (EtOAc/DCM = 1:30) para dar eluyendo en primer lugar el isómero 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **40** y dar eluyendo en segundo lugar el isómero 2-((1*R*,5*S*)-8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo **41**. CLEM (IEN): m/z 584,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 608,0($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Ejemplo 42: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbaldehído

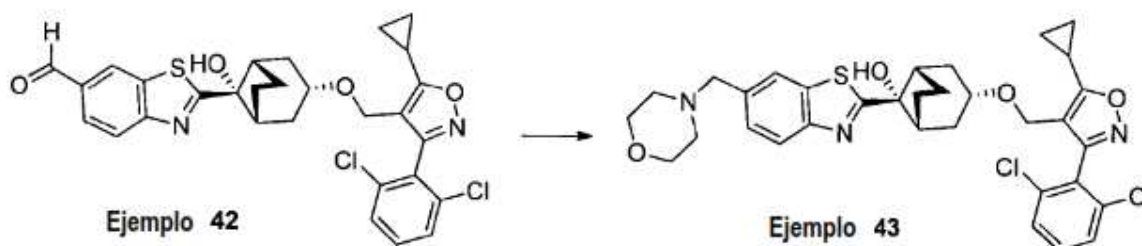


Etapas 1: Una solución de ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico **11-22** (200 mg, 0,34 mmol) en THF/MeOH (4/2 ml) se enfrió a 0 °C, TMSCHN₂ (2,0 M en Hexano, 0,26 ml, 0,51 mmol) se añadió gota a gota durante 5 min bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, la reacción se inactivó con una solución diluida de AcOH (0,5 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo bruto (200 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: Una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (200 mg) en MeOH (5 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió NaBH₄ (27 mg, 0,7 mmol) en varias porciones durante 10 min bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (sol. ac. sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol bruto (100 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

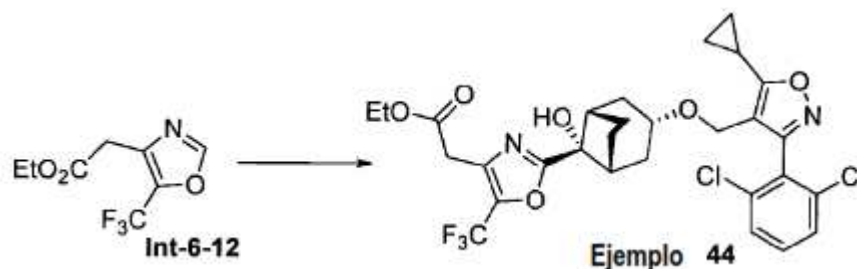
Etapas 3: Una solución de (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol bruto (100 mg) en DCM (3 ml) se añadió a MnO₂ activado (76 mg, 0,88 mmol) y la suspensión negro oscura resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se retiró por filtración en una capa de celite, y el filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbaldehído **42**.

Ejemplo 43: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(6-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



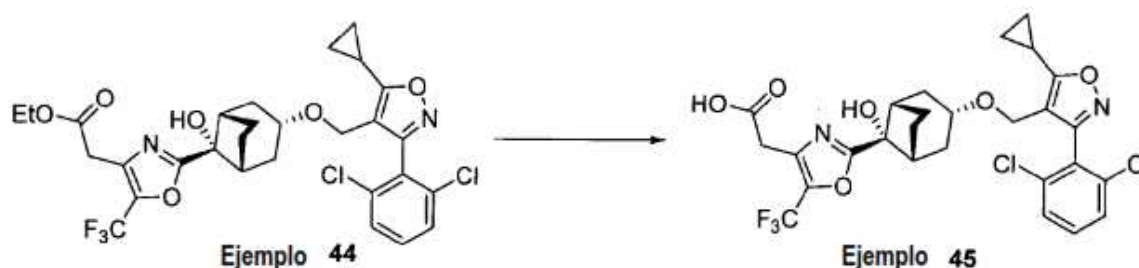
A una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carbaldehído **42** (70 mg, 0,12 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió Ti(OiPr)₄ (70 mg, 0,24 mmol) y morfolina (21 mg, 0,24 mmol) a ta y la mezcla resultante se agitó durante la noche. NaBH₄ (10 mg, 0,24 mmol) se añadió en varias porciones a 0 °C bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h más, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (sol. ac. sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(6-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol **43**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 7H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,65-1,65 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 4H). CL/EM (ESI): m/z 639,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 44: 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo



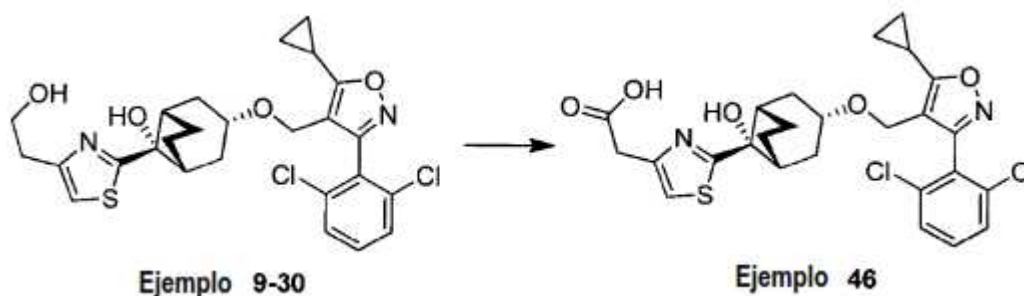
Una solución de 2-(5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo **Int-6-12** (200 mg, 0,9 mmol) y (1 *A*?,3*s*,5*S*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ona (**Int-4-14a**) (243 mg, 0,6 mmol) en THF seco (6 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona, a continuación se añadió *n*-BuLi (1,5 M en THF, 0,6 ml, 0,9 mmol) gota a gota durante 10 min bajo atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (una solución acuosa saturada de). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2x10 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo **44**.

Ejemplo 45: Ácido 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acético



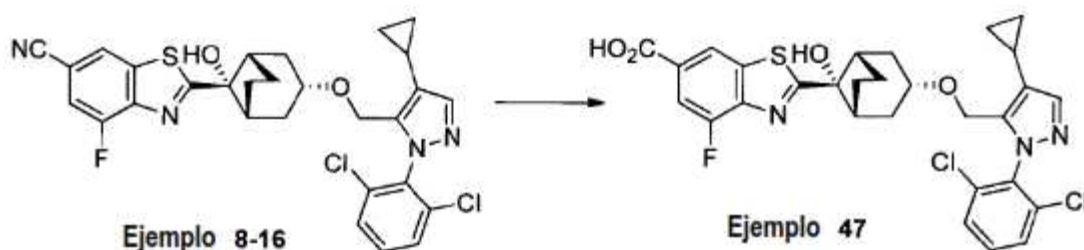
A una solución de 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-(trifluorometil)oxazol-4-il)acetato de etilo **44** (70 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió LiOH (1*N*, ac., 0,25 ml), la mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el pH se ajustó a pH = 4-5 con HCl diluido (0,5*N*, ac.). El residuo se extrajo con EtOAc (3x5 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar ácido 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-(trifluorometil)-oxazol-4-il)acético **45**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,98 (s a, 1H), 7,67-7,54 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 1,72 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,46-1,22 (m, 4H), 1,19-1,09 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -60,95. CL/EM (ESI): *m/z* 600,9 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 46: Ácido 2-(2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)tiazol-4-il)acético



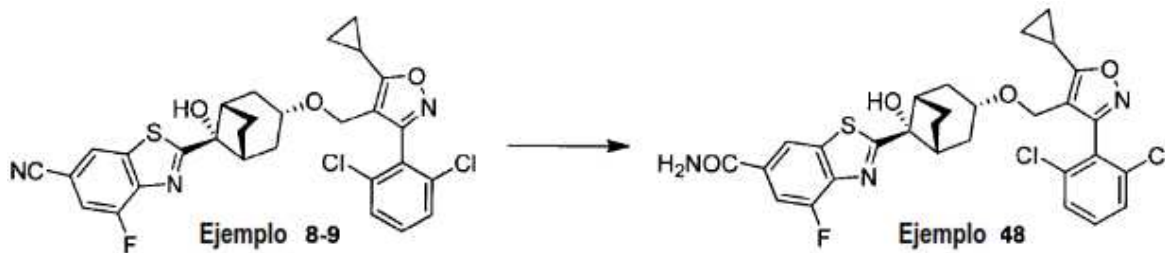
A una solución de (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-(4-(2-hidroxietil)tiazol-2-il)biciclo[3.2.1]octan-8-ol (**9-30**, 85 mg, 0,16 mmol) en MeCN (10 ml) y agua (3 ml) se añadió TEMPO (4 N, 2 ml) y diacetato de yodobenceno (100 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)tiazol-4-il)acético **46**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,65-7,64 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 4H), protón del CO₂H no resuelto. CLEM (IEN): m/z 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: Ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



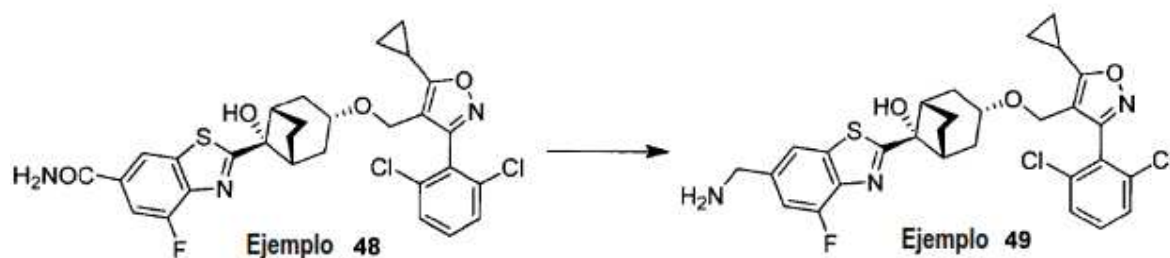
NaOH (40% ac., 1,0 ml) se añadió a 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-16**, 200 mg, 0,34 mmol) en un tubo sellado. El vial se cerró y se calentó a 80 °C durante la noche, se concentró y se purificó por TLC prep. para proporcionar el ácido 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico **47**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,43 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -122,53. CL/EM (ESI): m/z 601,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 48: 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida



A una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (**8-9**, 200 mg, 0,34 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió H₂O₂ (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml): Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:3) para dar el compuesto 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida **48**.

Ejemplo 49: (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-(Aminometil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((3-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol



A una solución de 2-((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-hidroxiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida 48 (150 mg, 0.25 mmol) en THF (20 ml) se añadió LAH 1*N* (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml): La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:1) para dar (1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-(6-(aminometil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[3.2.1]octan-8-ol 49.

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 $DO_{600}=0,4-0,6$. 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 Glutatión 4B sefarosa prelavada (Qiagen) y la suspensión se mantuvo rotando lentamente durante 1 h a 4 °C. Perlas de Glutatión 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, $MgCl_2$ 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, $MgCl_2$ 5 mM y glutatión 80 mM añadidos inmediatamente antes del uso como 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 vertieron y dializaron durante la noche en tampón Hepes 20 mM (pH 7.5) que contenía KCl 60 mM, $MgCl_2$ 5 mM así como ditiotretitol 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-CPSSHSSLTERHKILHRLQEGSPS-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 glutatión 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, $MgCl_2$ 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 una señal fluorescente resuelta en el tiempo dependiente de la concentración. 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 la CE_{50} , por ejemplo los compuestos como se relacionan a continuación en la Tabla 1 (F CE_{50}).

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 las soluciones madre de compuestos, previamente diluidas en MEM (concentración final del vehículo sin exceder de 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 (M CE_{50}).

Tabla 1

Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀	Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀	Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀
4	21	100	5	620	1900	8-5	31	58
9-6	220	320	9-7	110	150	11-1	2200	>3000
11-2	8600	>3000	11-3	1300	2100	11-4a	56	300
11-4b	120	380	11-5	60	94	11-6	40	51
11-7	150	1300	11-8	8000	>3000	11-9	47	120
11-10	250	1200	11-11	1000	1400	11-12	360	430
11-13	110	440	11-14	230	270	11-15	1500	2200
11-16	84	570	11-17	980	1800	11-18	350	170
11-19	570	2500	11-20	180	1500	11-21	23	310
11-22	3,7	1,6	11-23	41	18	11-24	7,8	14

(continuación)

Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀	Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀	Ej. n.º	FCE ₅₀	MCE ₅₀
11-25	79	430	11-26	53	1800	11-27	3,8	1,0
11-28	9,7	17	11-29	4,3	5,8	11-30	64	67
11-31	50	130	11-32	120	23	11-33	36	38
11-34	55	380	11-35	9,6	5,2	11-36	1100	930
11-37	8,8	43	11-38	270	460	11-39	390	250
11-40	420	290	11-41	190	320	11-42	20	36
11-43	16	1800	11-44	49	120	11-45	7,0	140
11-46	44	180	11-47	12	99	11-48	46	190
11-49	28	93	11-50	82	6,4	11-51	3,7	0,62
11-52	4,9	1,9	11-53	235	391	11-54	810	390
11-55	77	24	11-56	23	290	11-57	31	29
14-1	25	550	14-2	32	2700	14-3	41	520
15-1	37	77						
16	22	1900	17	150	670	18	98	440
20	150	200	21	64	1700	22	3,9	140
24a	49	140	24b	240	730	26	17	210
29	51	2600	30	190	>3000	31	4900	>3000
32	190	400	33	120	2700	34	4,1	5,3
36	4,6	37	38	3,0	1270	39	3,2	760
43	15	15	45	6,0	7,9	46	42	260
47	1,1	7,9						

LISTADO DE SECUENCIAS

5	<110> Gilead Sciences, Inc. Christian Gege
	<120> Compuestos moduladores de FXR que contienen hidroxi (NR1H4)
10	<130> PCT98209KG030pau
	<140> Todavía sin asignar
	<141> 17/12/2014
15	<150> EP14004259.9
	<151> 17/12/2014
	<160> 1
20	<170> PatentIn versión 3.5
	<210> 1
	<211> 25
	<212> PRT
25	<213> Secuencia artificial
	<220>

<223> péptido biotinilado sintético basado en los restos 676-700 de SRC-1 (LCD2, 676-700)

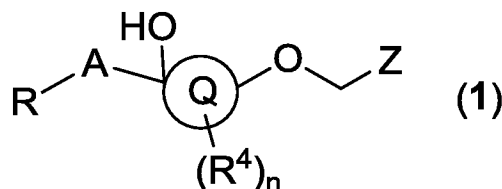
<400> 1

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

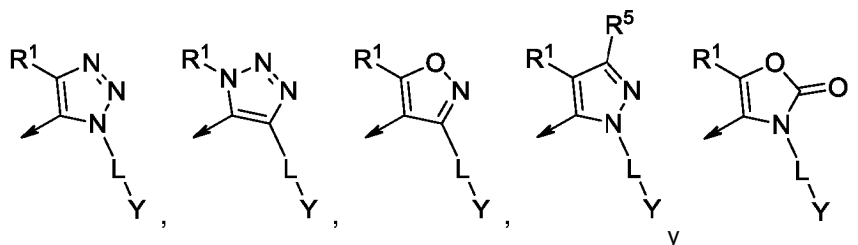
Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
20 25

5

5



10 R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₆-R⁷, -O-alquilen C₀₋₆-R⁷, -alquilen C₀₋₆-CN, -alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-C₃₋₁₀-cicloalquilo, O-alquilen C₁₋₆-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, -haloalquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, -alquilo O-C₁₋₃ y O-haloalquilo C₁₋₃;
R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,
20 C₀₋₆-alquilen-cicloalquilo C₃₋₈, -alquilen C₀₋₆-heterocicloalquilo-C₃₋₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde alquilo, alquilen, 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, -haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-haloalquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;
R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆;
25 o R⁷ y R⁸, cuando tomados junto con el átomo de 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 opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y -haloalquilo C₁₋₄;
30 A es un arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros o un heteroarilo monocíclico 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 el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, C₅₋₆-heterocicloalquilo y halo-C₃₋₆-cicloalquilo;
35 Q es un anillo de cicloalquilo C₃₋₁₀, o un anillo de cicloalquilo C₅₋₁₀ de tipo puente en el que el sustituyente -O-CH₂-Z no es directamente adyacente al sustituyente A, en donde cuando Q es un sistema de anillo bicíclico o multicíclico, un átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido por un oxígeno, SO_x o NR⁷;
Z se selecciona entre



L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -alquilen C₁₋₃ y alquilen-O-C₁₋₃;
Y se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridinonilo, pirimidinonilo, -cicloalquilo C₄₋₈ y -heterocicloalquilo C₄₋₈, en donde fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, 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, fluoroalquilo C₁₋₃, OH, -alcoxi C₁₋₃, -fluoroalcoxi C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo 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 fluoroalcoxi 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, fluoroalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluorociclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃ 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;

x se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

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

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₆-R⁷, -alquilen C₀₋₆-CN, -alquilen C₀₋₆-NR⁷R⁸, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-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, -haloalquilo C₁₋₃, OH, oxo, CO₂H, SO₃H, -alquilo O-C₁₋₃ y O-haloalquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo 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, -haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-haloalquilo C₁₋₃, SO₃H y SO₂-alquilo C₁₋₃;

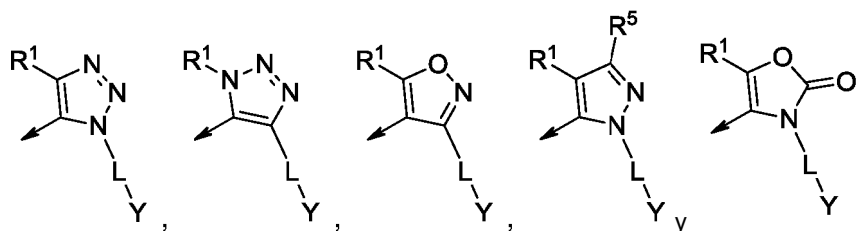
R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆;

o R⁷ y R⁸, cuando tomados junto con el átomo de 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 opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y -haloalquilo C₁₋₄;

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

Q es un anillo de -cicloalquilo C₅₋₈, en el que el sustituyente -O-CH₂-Z no está directamente adyacente al sustituyente A;

Z se selecciona entre



en las que

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

Y se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridinonilo, -cicloalquilo C₄₋₈ y -heterocicloalquilo C₄₋₈, en donde fenilo, piridilo, -N-óxido de piridilo, 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, fluoroalquilo C₁₋₃, OH, -alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo 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 fluoroalcoxi 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, fluoroalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluorociclopropilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo 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;

x se selecciona entre 0, 1 y 2.

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

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, -haloalquilo C₁₋₆ y -alquilen C₁₋₆-R⁹;

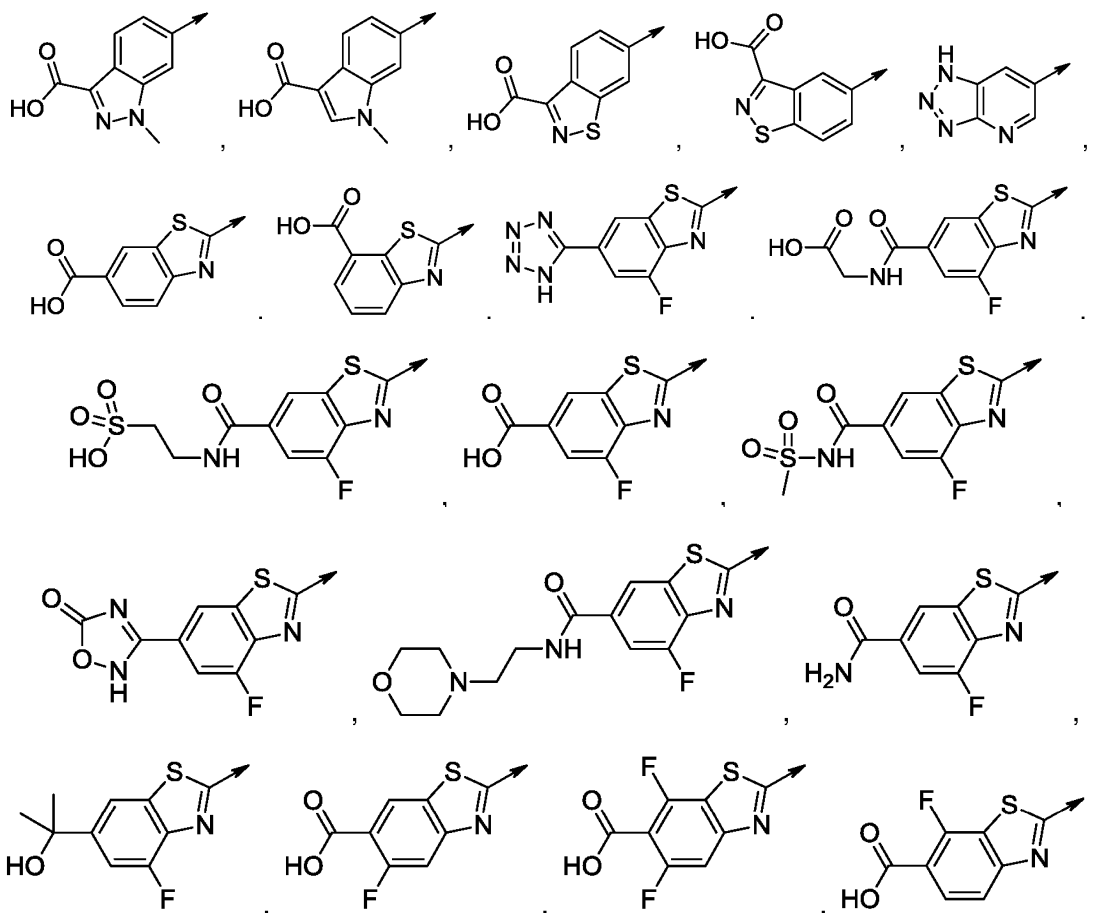
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en COOH, OH y SO₃H.

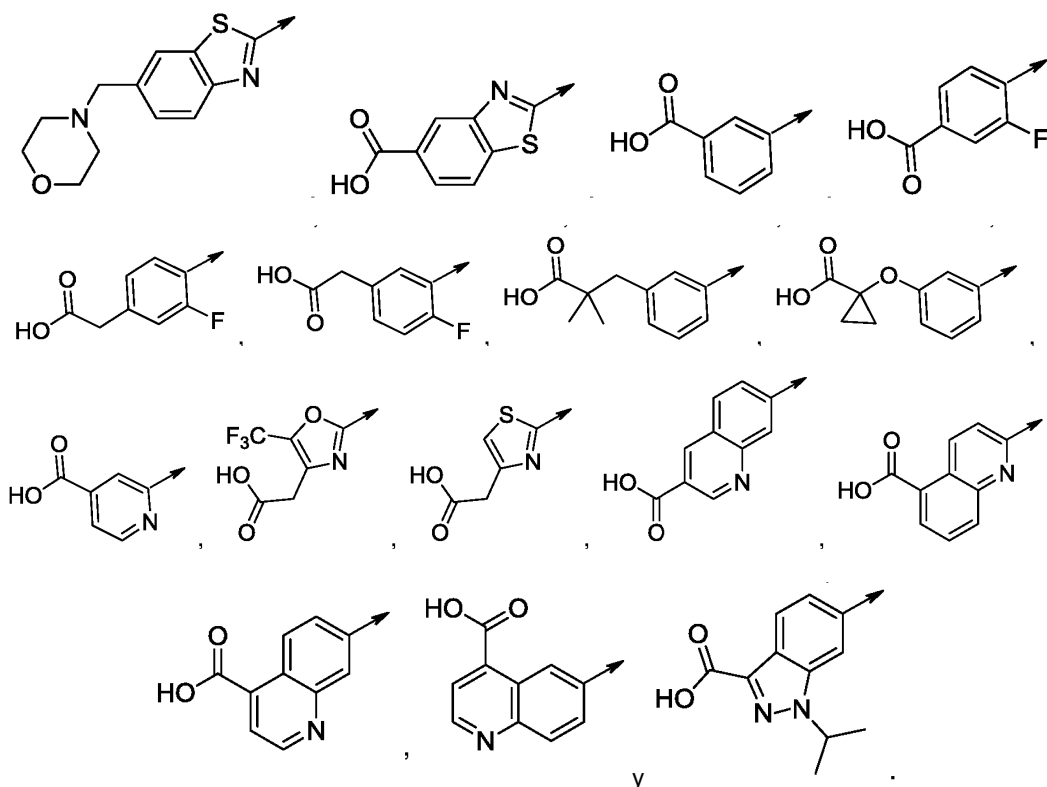
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que

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

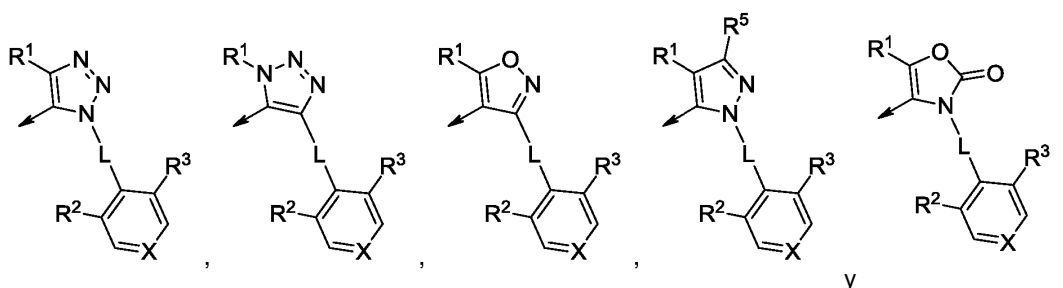
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo y quinolilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y halocicloalquilo-C₃₋₆.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R-A se selecciona entre





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



en las que

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

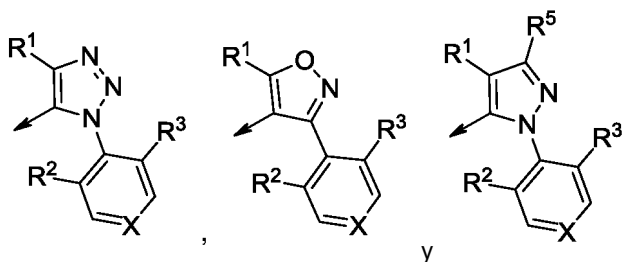
X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CF, N y NO;

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 fluoroalcoxi 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, fluoroalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y fluorociclopropilo; y

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 el que Z se selecciona entre



5 en las que

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

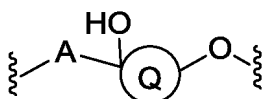
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, CF₃, CHF₂, isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

10 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

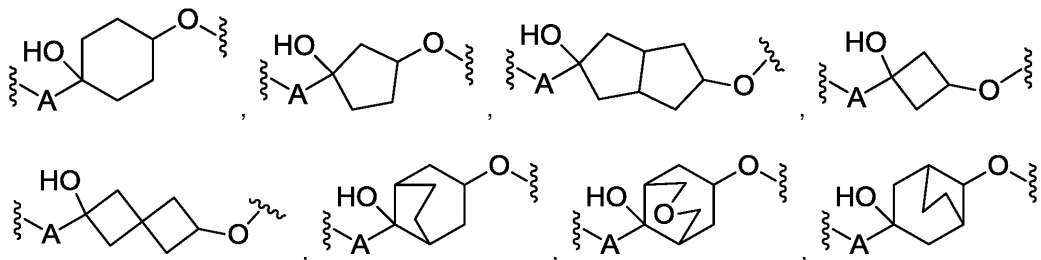
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, CH₃, CHF₂ y CF₃.

15 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que

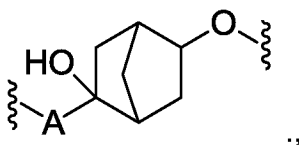


se selecciona entre

20



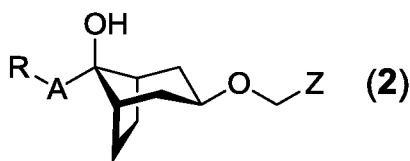
25 o



cada uno opcionalmente sustituido con R⁴.

30

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto está de acuerdo con la Fórmula (2)



35

en la que

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

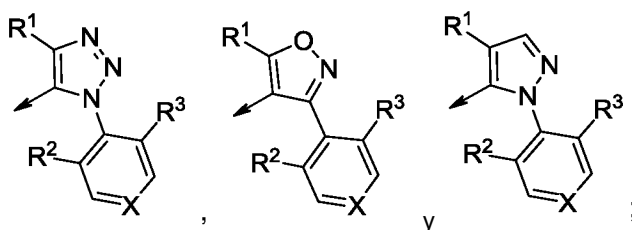
R se selecciona entre el grupo que consiste en CO₂H, SO₃H, CONR⁷R⁸, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona-3-ilo y SO₂NHCOR⁷, en donde

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y

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

Z se selecciona entre



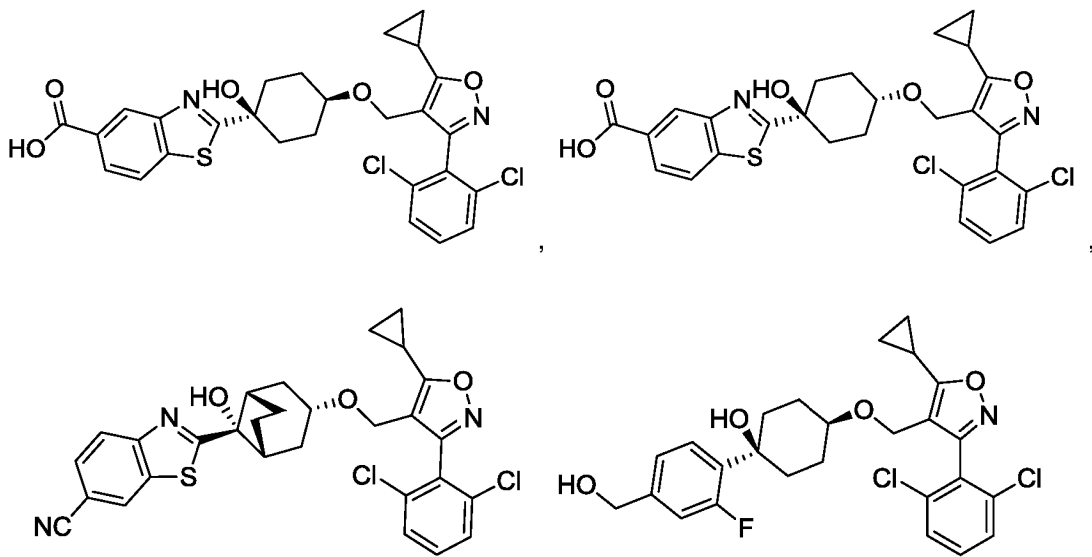
X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y NO;

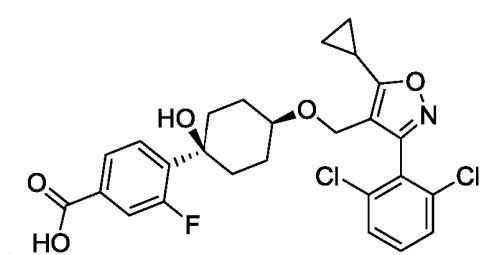
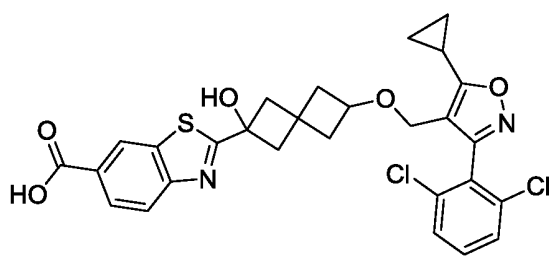
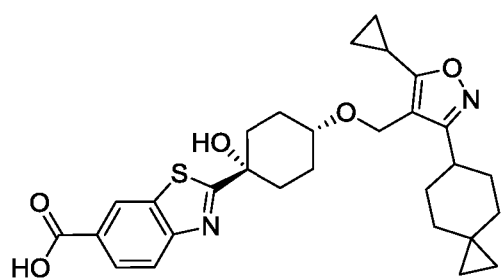
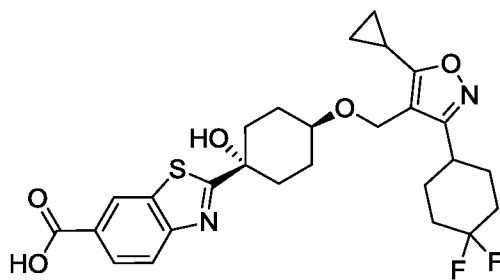
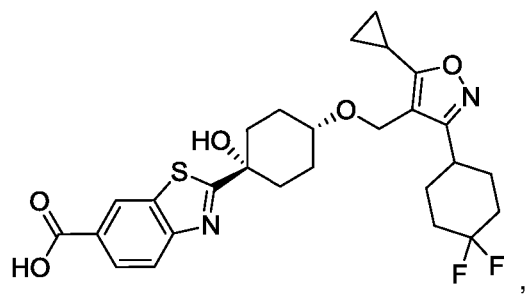
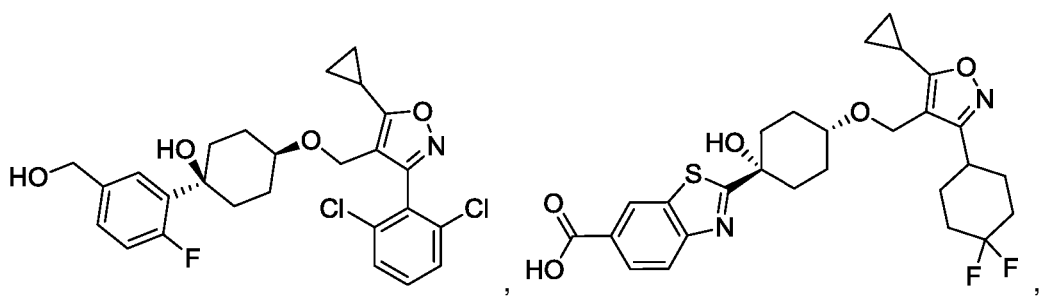
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, isopropilo y ciclopropilo, en donde isopropilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con uno o dos flúor o un hidroxilo;

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

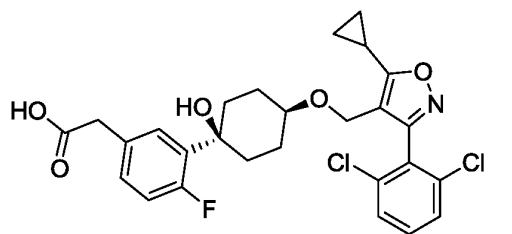
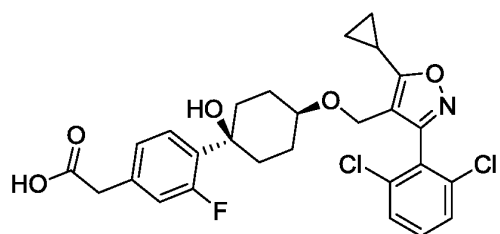
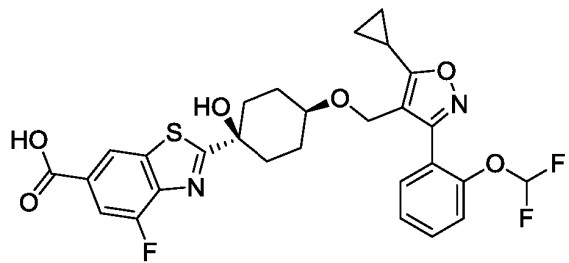
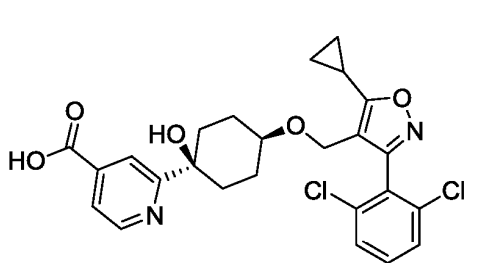
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CH₃, CHF₂, CF₃, -OCHF₂ y -OCF₃.

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

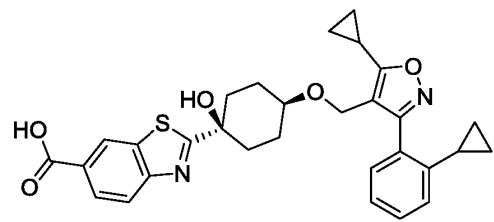
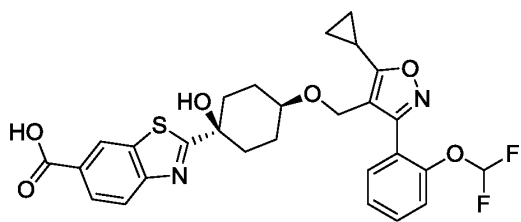


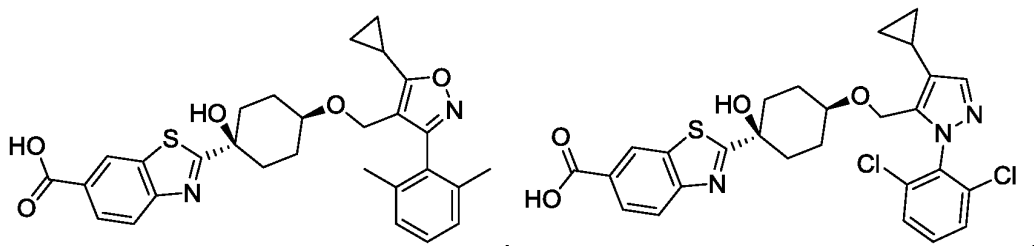


5

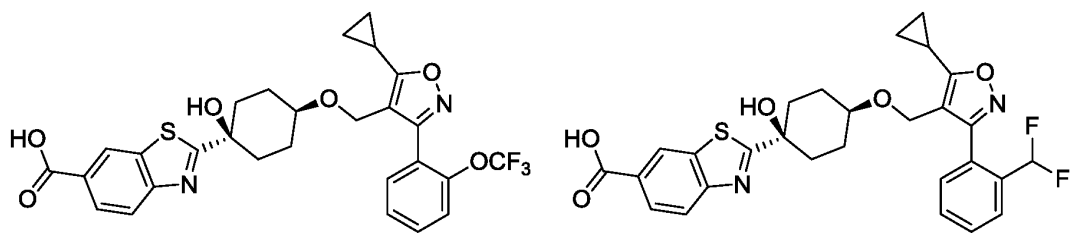


10

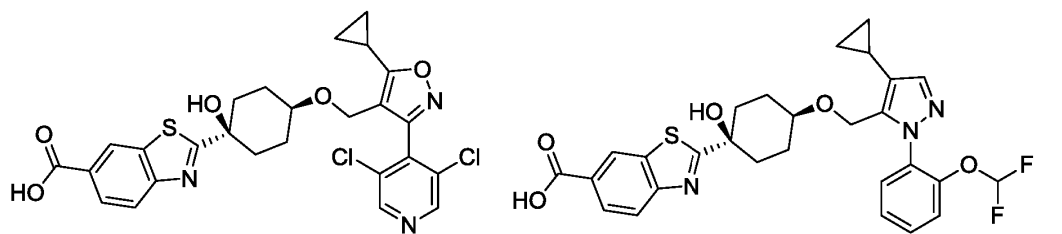




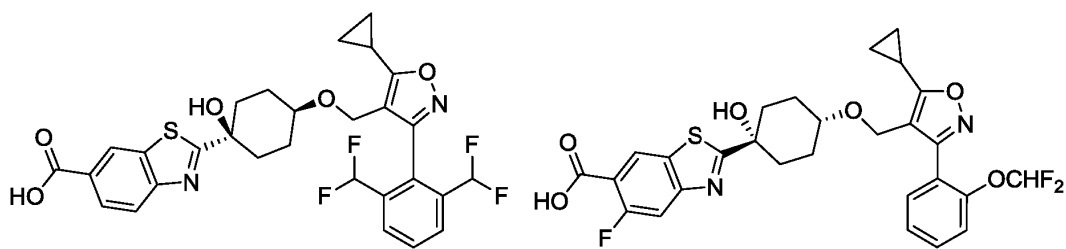
,



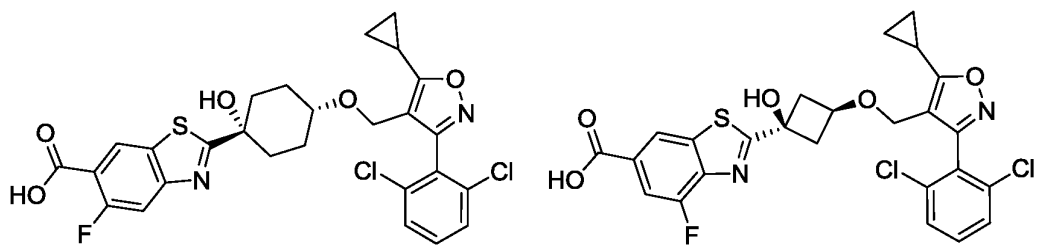
,



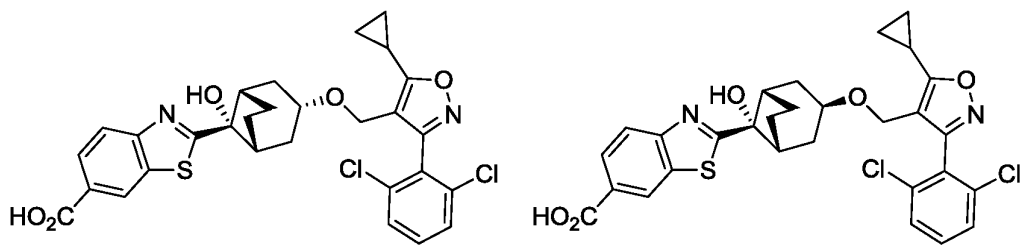
,



,



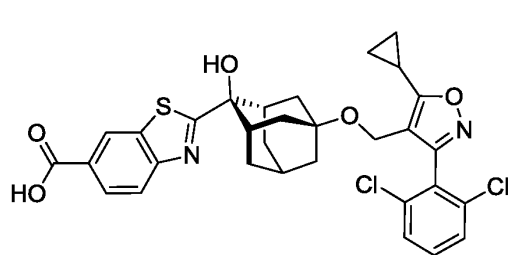
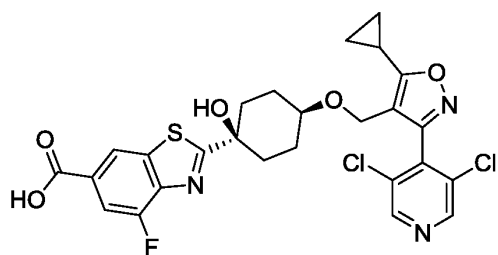
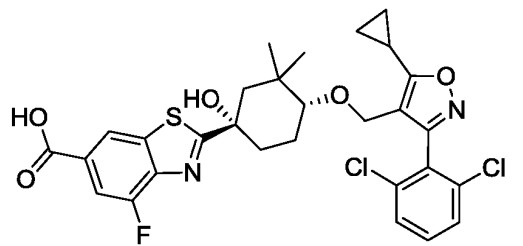
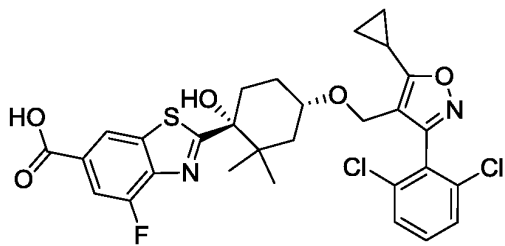
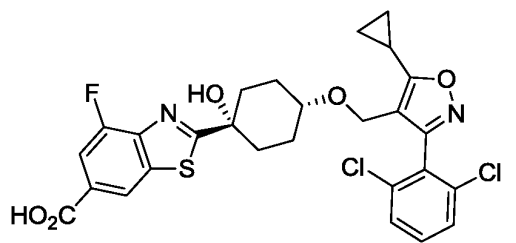
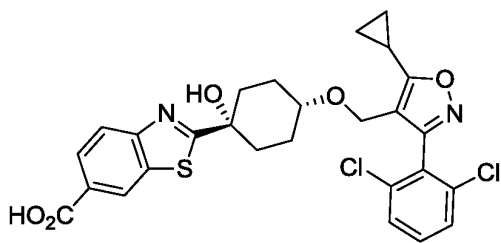
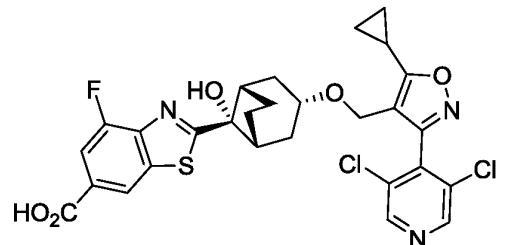
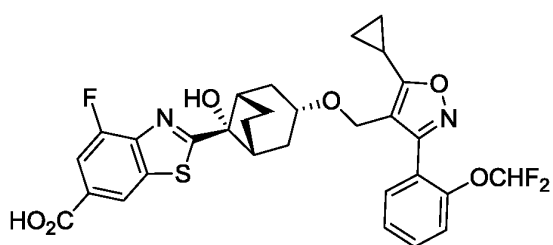
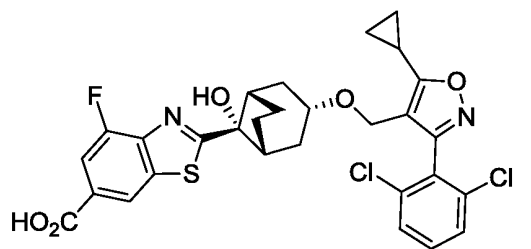
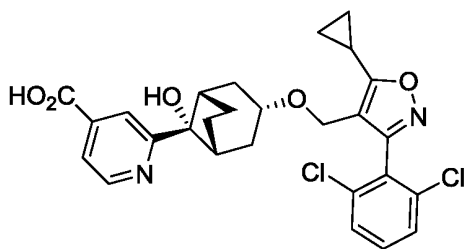
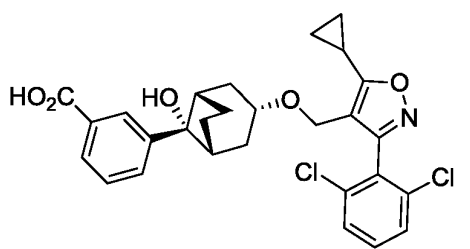
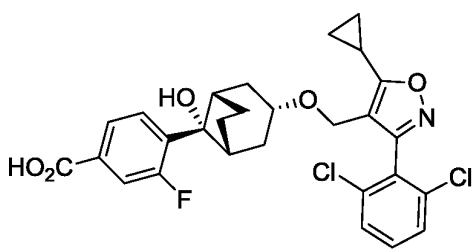
,

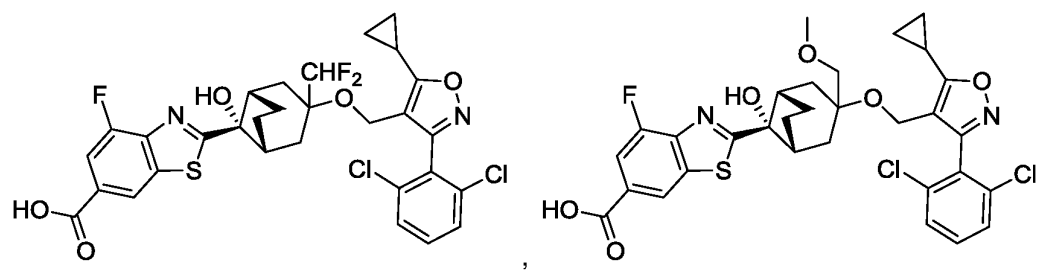
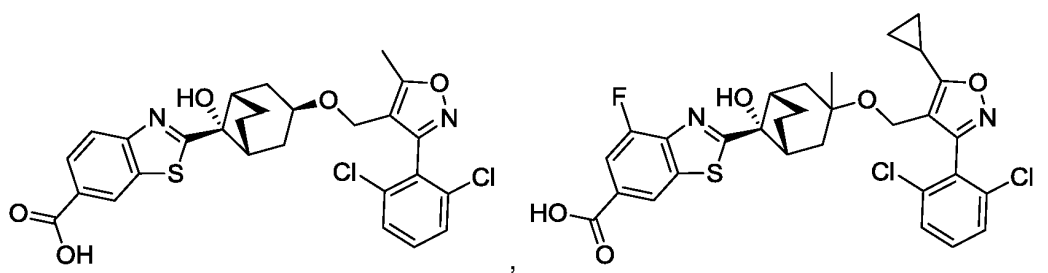
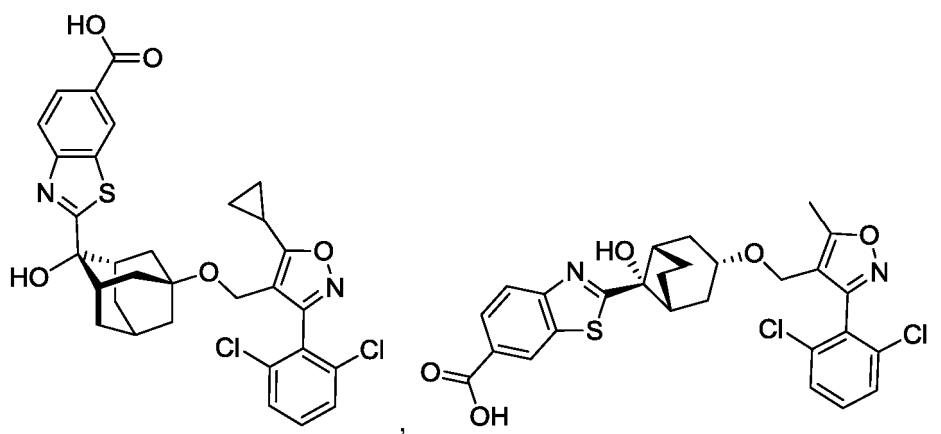


,

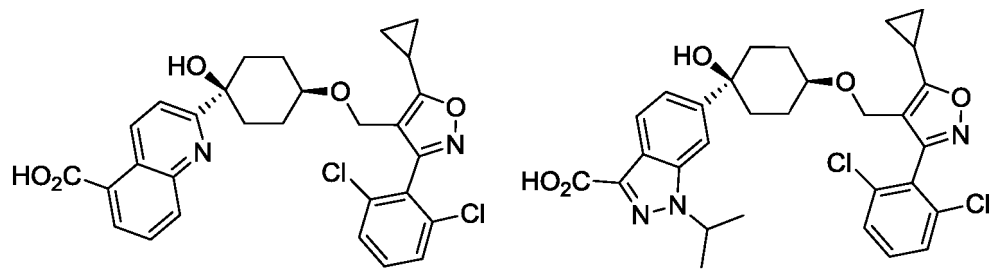
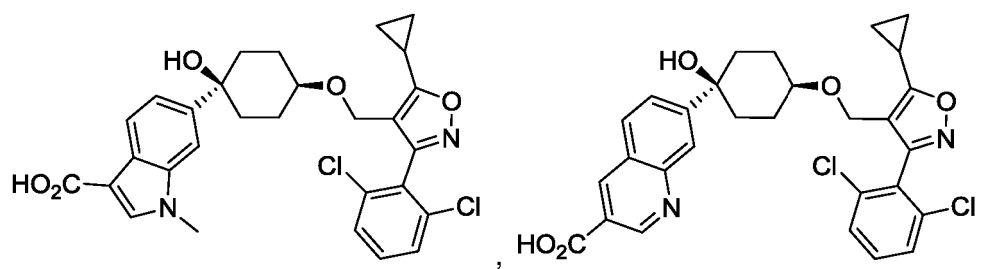
5

10

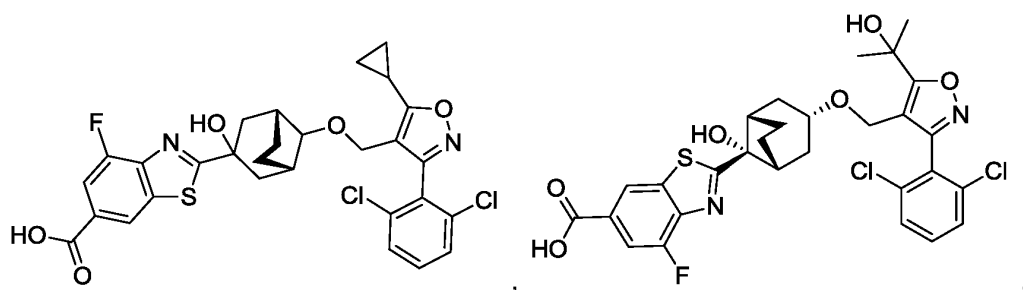
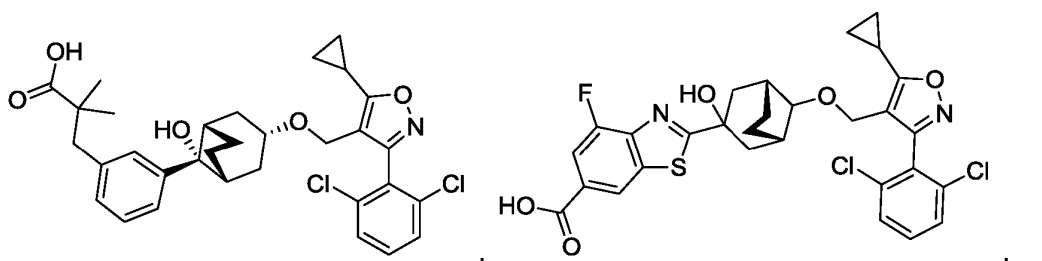
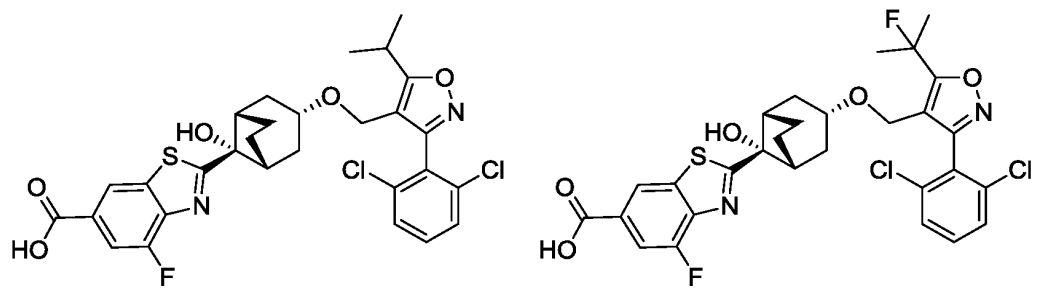
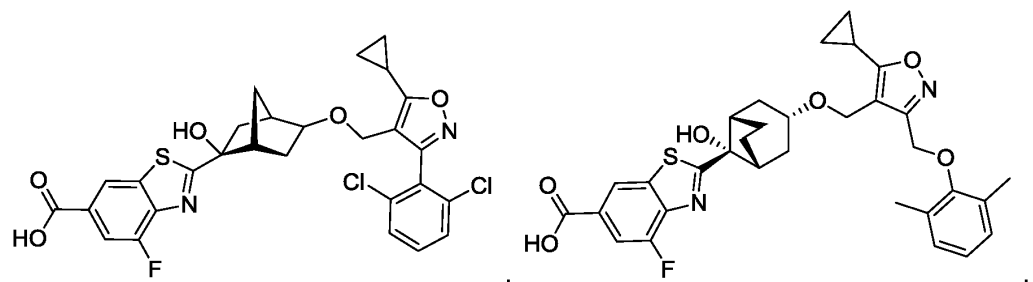
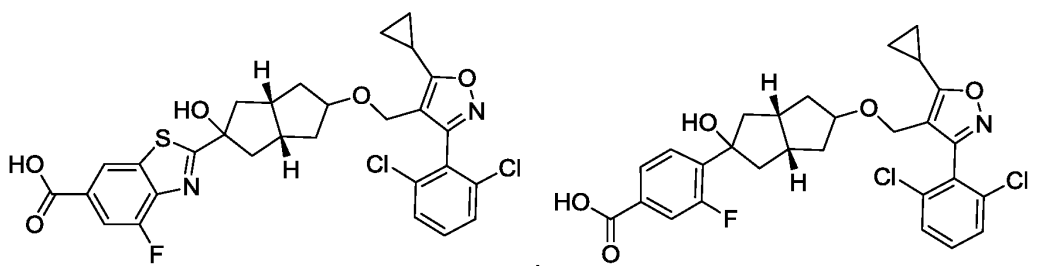




5

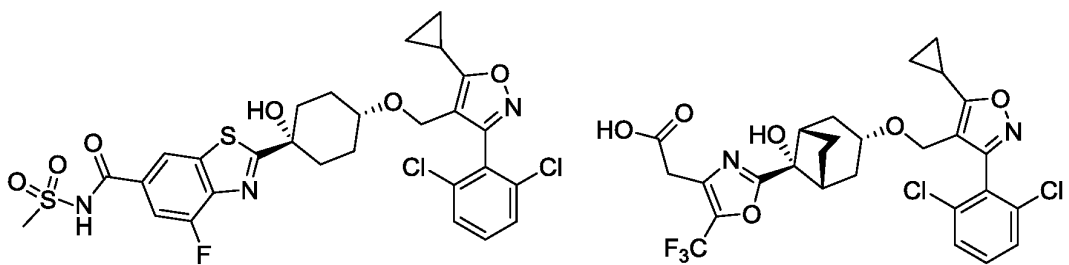
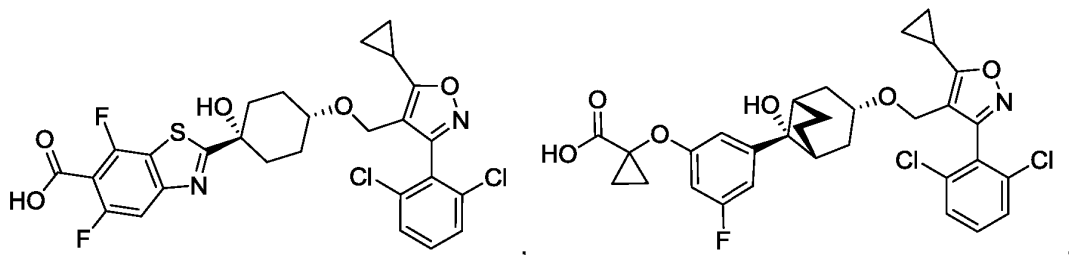
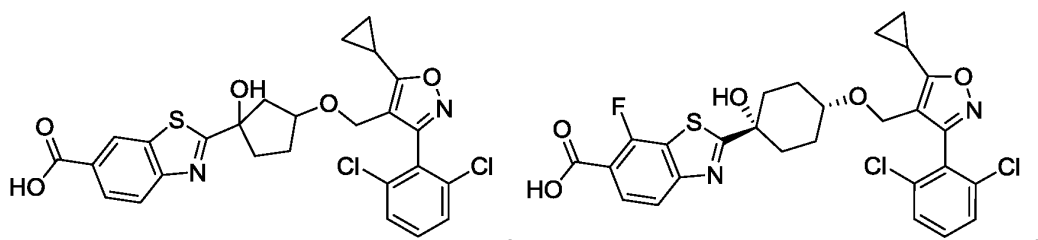


10

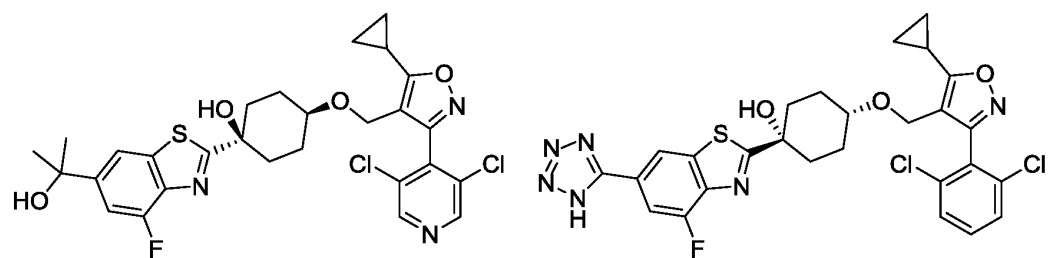
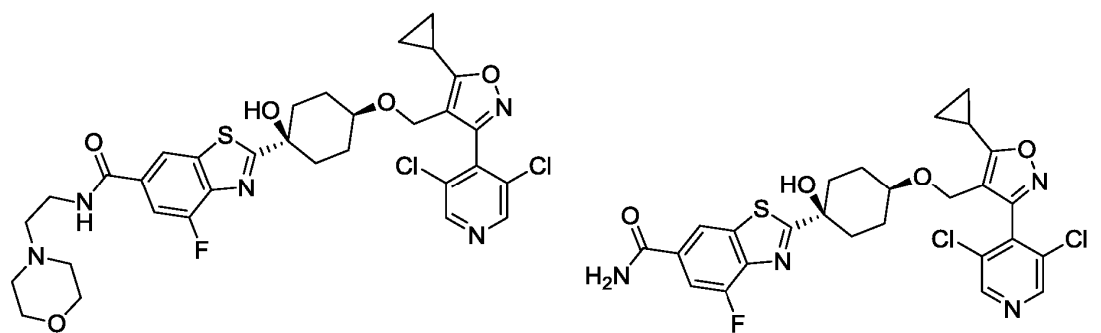


5

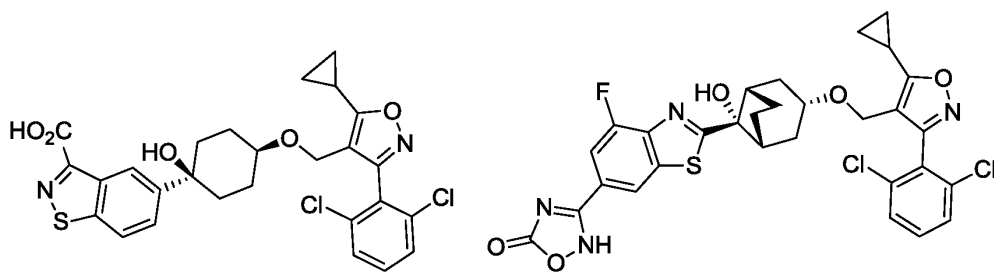
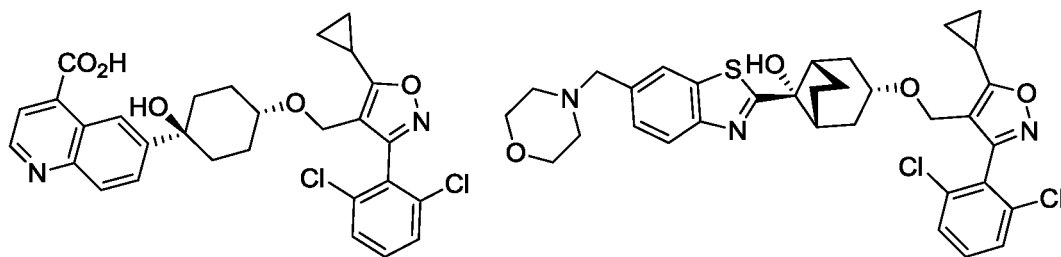
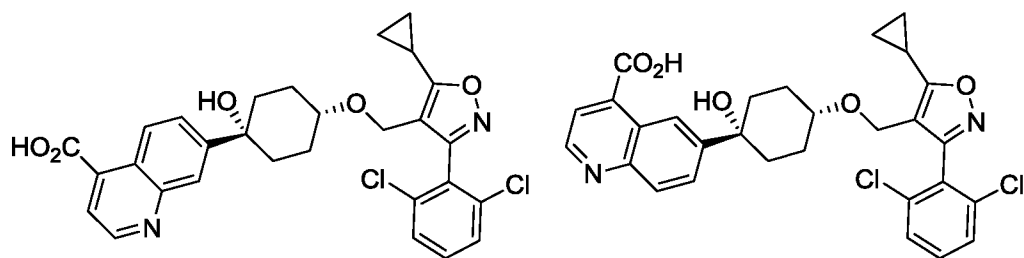
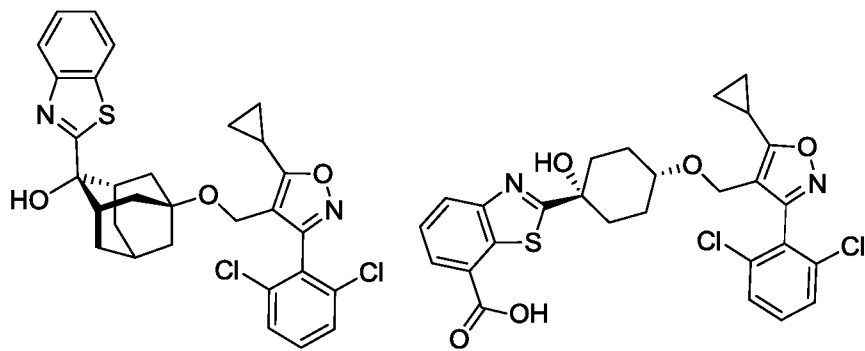
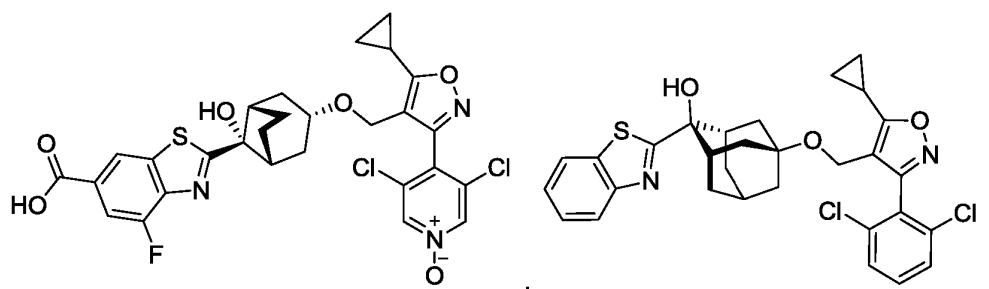
10

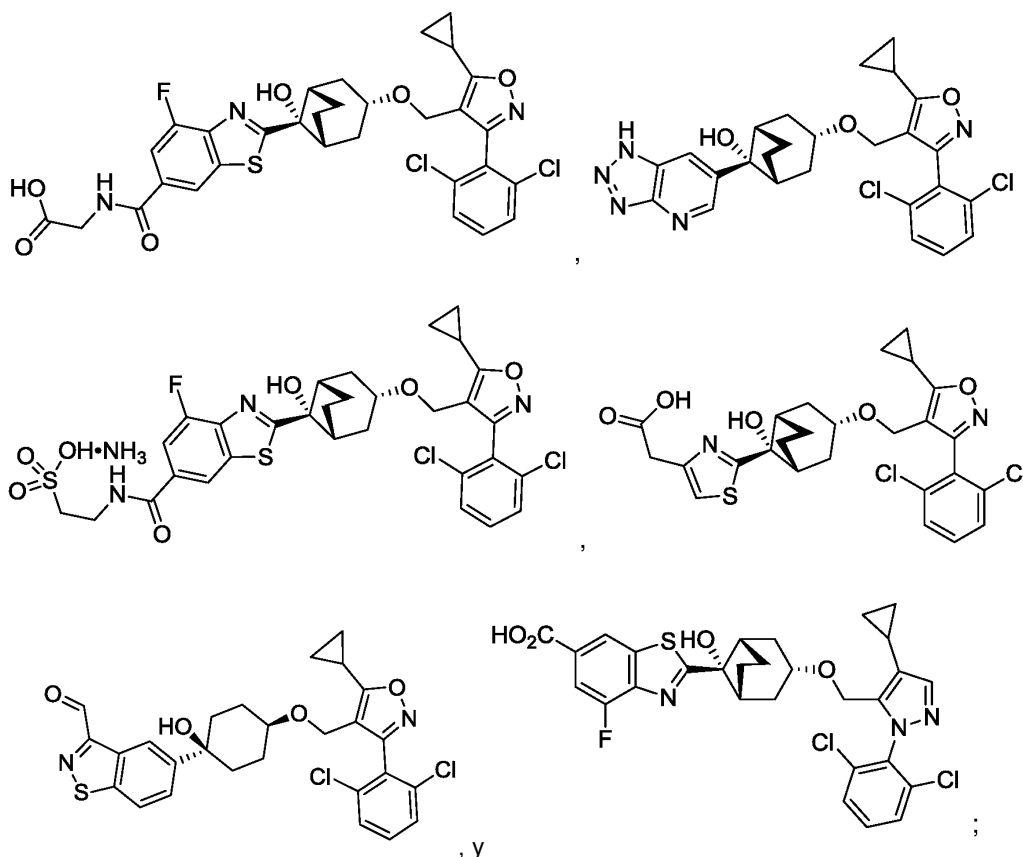


5



10





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

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por FXR.

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; esteatosis hepática y síndromes asociados, efectos colestáticos o fibróticos que se asocian 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); 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; 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 infarto agudo de miocardio, ictus o trombosis aguda que se produce como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica.

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.