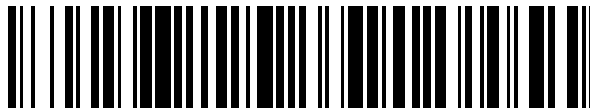


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 401**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/4985	(2006.01)
C07D 491/044	(2006.01)	C07D 249/06	(2006.01)
C07D 411/12	(2006.01)	C07D 491/052	(2006.01)
C07D 498/14	(2006.01)	C07D 491/147	(2006.01)
C07D 497/04	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 261/08	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/4353	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2016 PCT/CN2016/073617**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16127924**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2016 E 16748725 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3256468**

54 Título: **Compuestos tricíclicos y sus usos en medicina**

30 Prioridad:

13.02.2015 CN 201510083621

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

04.11.2020

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, XIAOJUN;
YANG, XINYE;
PAN, SHENGQIANG;
GUO, RUI;
WU, JUNWEN;
ZHANG, YINGJUN y
CHENG, CHANGCHUNG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 791 401 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 tricíclicos y sus usos en medicina

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la patente de China con n.º de serie 201510083621.5, presentada ante la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de China el 13 de febrero de 2015.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos que se pueden unir al FXR y que actúan como moduladores del FXR y composiciones farmacéuticas de los mismos, así como a los usos de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por el FXR.

Antecedentes de la invención

El FXR (siglas del inglés *farnesoid X receptor*, receptor X farnesoide) es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en el hígado, riñones e intestino (Seol et al. *Mol. Endocrinol.* (1995), 9:72-85; Forman Cell (1995), 81:687-693). Funciona como un heterodímero con el RXR (*retinoid X receptor*, receptor X retinóide), y regula la transcripción de genes uniéndose a los elementos de respuesta del promotor de genes diana. El heterodímero FXR-RXR se une con la mayor afinidad a un elemento de respuesta de repetición invertida 1 (IR-1), en el que los hexámeros de unión a receptores de secuencias consenso se separan mediante un nucleótido. El FXR es parte de un proceso interrelacionado y se activa a través de los ácidos biliares (productos finales del metabolismo del colesterol) (Makishima et al., *Science* (1999), 284:1362-1365; Parks et al., *Science* (1999), 284:1365-1368; Wang et al., *Mol. Cell.* (1999), 3:543-553), el ácido biliar se usa para inhibir el catabolismo del colesterol. (Urizar et al., (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-393170).

El FXR es un regulador clave de la homeostasis del colesterol, la síntesis de triglicéridos y la adipogénesis (Crawley, *Expert Opinion Ther. Patents* (2010), 20:1047-1057). Además de para el tratamiento de la dislipidemia, la obesidad, las enfermedades relacionadas con la vitamina D, las enfermedades intestinales, los efectos secundarios inducidos por fármacos, así como la hepatitis (Crawley, *Expert Opinion Ther. Patents* (2010), 20:1047-1057), las indicaciones relacionadas con el FXR también incluyen la colecistopatía, la hepatitis crónica, la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por las siglas del inglés, *nonalcoholic fatty liver disease*), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por las siglas del inglés *nonalcoholic steatohepatitis*), la colestasis (o colestasia), la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, la hepatitis B, las enfermedades metabólicas, los trastornos del metabolismo de los lípidos, las enfermedades metabólicas de hidratos de carbono, las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, la aterosclerosis, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas (Frank G. Schaap et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, (2005), 48:5383-5402).

En las siguientes publicaciones se han desvelado compuestos de molécula pequeña que actúan como moduladores de FXR: 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 2009/149795, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2012/087520, WO 2012/087521, WO 2012/087519, WO2013 / 007387 y WO 2015/036442. R. C. Buijsman et al., hicieron una revisión sobre moduladores de moléculas más pequeñas de FXR (R. C. Buijsman et al., *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 1017-1075). M.L. Crawley et al., hicieron una revisión sobre moduladores de moléculas más pequeñas de FXR (M.L. Crawley et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(8), 1047-1057 (2010)).

50 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención un compuesto de acuerdo con la reivindicación independiente 1, se proporcionan una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación independiente 11 y un uso del compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación independiente 12. Las reivindicaciones dependientes se refieren a las realizaciones preferidas. El resto de la sección "SUMARIO DE LA INVENCION" divulga más detalles de los compuestos, composición farmacéutica o uso que no son necesariamente parte de la invención reivindicada.

Aunque el desarrollo de los moduladores del FXR tiene un cierto progreso, el espacio de desarrollo sigue siendo enorme. El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos tricíclicos nuevos que actúan como moduladores del FXR. La actividad biológica y las propiedades farmacocinéticas de los compuestos divulgados en el presente documento son superiores a las de los moduladores de FXR conocidos.

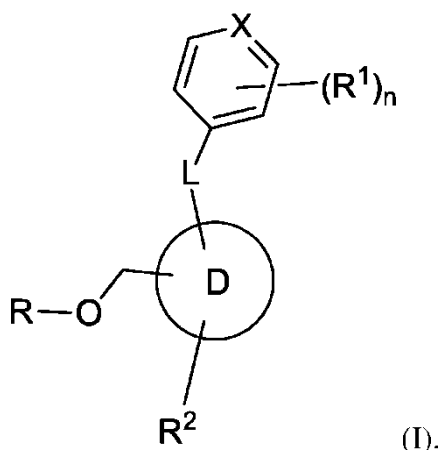
La presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica del mismo, que se une al FXR (o receptor NR1H4 receptor) y actúa como modulador del FXR (o receptor NR1H4). La presente invención también se refiere a dicho compuesto o al uso de dicho compuesto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de

enfermedades y/o afecciones mediante dichos compuestos que se unen al receptor nuclear FXR. La presente invención describe además el método de síntesis de los compuestos. Los compuestos de la invención muestran actividad biológica mejorada y ventajas farmacocinéticas.

5 En concreto:

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10



en donde:

- 15 X es N, CH o $\oplus\text{N-O}^-$;
 el anillo D es un anillo heteroaromático de cinco miembros o un heterociclo de cinco miembros;
 L es un enlace, $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_f$, $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_i\text{O}-$, $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_j\text{NH}-$ o $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_k\text{S(=O)}_l-$;
 R es triciclilo condensado o heterotriciclilo condensado, en donde R está opcionalmente sustituido con uno, dos,
 20 tres, cuatro o cinco R^8 ; cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano,
 alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, alquilamino, alcoxi, arilo o
 heteroarilo;
 R^2 es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo,
 hidroxialquilo, heterociclilo, alquilamino o alcoxi;
 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, I o haloalquilo C_{1-4} ;
 25 cada R^8 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilo,
 hidroxialquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilo sustituido con
 halo, arilalquilo, oxo (=O), $-\text{L}^1-\text{C(=O)OR}^{15}$, $-\text{L}^1-\text{S(=O)}_t\text{R}^{16}$, $-\text{O-L}^2-\text{C(=O)OR}^{15}$, $-\text{O-L}^2-\text{S(=O)}_t\text{R}^{16}$, $-\text{C(=O)NR}^{17}\text{R}^{18}$,
 $-\text{C(=O)N(R}^{17})\text{S(=O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{C(=NR}^{17})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C(=O)N(R}^{17})-\text{L}^3-\text{S(=O)}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{C(=O)N(R}^{17})\text{C(=O)OR}^{15}$,
 30 $-\text{C(=O)N(R}^{17})-\text{L}^3-\text{C(=O)OR}^{15}$, ciano, heterociclilo o heteroarilo; o dos R^8 , junto con el mismo átomo de C al cual
 están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo o heterociclilo; o dos R^8 , junto con los átomos
 adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo, heterociclilo, arilo
 o heteroarilo; en donde R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;
 cada R^{15} es independientemente H, deuterio, alquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo,
 heterociclilo o arilo; cada R^{16} es independientemente H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo, aminoalquilo, alqueno,
 35 alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente H, deuterio, alquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo,
 cicloalquilo, heterociclilo o arilo; o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman independiente y
 opcionalmente heterociclilo o heteroarilo;
 cada L^1 es independientemente un enlace, $-\text{C(=O)-}$, alqueno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6} ;
 40 cada L^2 es independientemente alqueno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6} ;
 cada L^3 es independientemente un enlace o alqueno C_{1-4} ;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada f es independientemente 0, 1 o 2;
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 45 en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,
 haloalquilo, alquilamino, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilo
 sustituido con halo, arilalquilo, haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} y alqueno C_{1-4} de
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , L^1 , L^2 y L^3 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^9
 y
 50 cada uno de R^9 y R^{19} es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo,
 alquilamino, amino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi o haloalquilo.

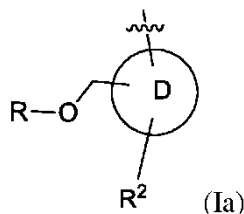
En algunas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -CH₂-O-, -CH₂-NH-, -CH₂-S- o -CH₂-S(=O)₂-.

- 5 En algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;
 R² es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₉, alquilamino C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
 10 en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ de R¹ y R² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁹ y en donde R⁹ es como se define en el presente documento.

- 15 En otras realizaciones, cada R¹ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alquilamino C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;
 R² es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃, heterociclilo C₂₋₉, alquilamino C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;
 20 en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ de R¹ y R² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁹ y en donde R⁹ es como se define en el presente documento.

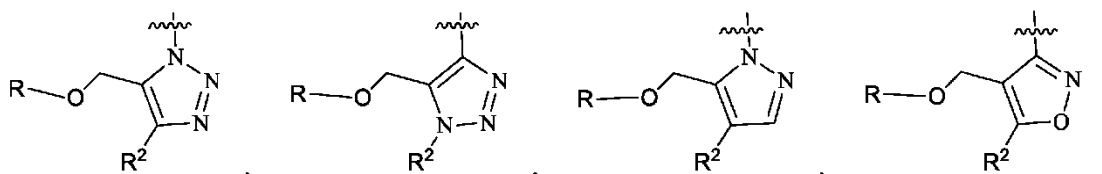
- 25 En algunas realizaciones, cada R⁸ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido con halo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, oxo (=O), -L¹-C(=O)OR¹⁵, -L¹-S(=O)₂R¹⁶, -O-L²-C(=O)OR¹⁵, -O-L²-S(=O)₂R¹⁶, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁷)S(=O)₂R¹⁶, -C(=NR¹⁷)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁷)-L³-S(=O)₂OR¹⁵, -C(=O)N(R¹⁷)C(=O)OR¹⁵, -C(=O)N(R¹⁷)-L³-C(=O)OR¹⁵, ciano, heterociclilo C₂₋₉ o heteroarilo C₁₋₉; o dos R⁸, junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₉; o dos R⁸, junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; en donde R⁸ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁹;
 30 cada R¹⁵ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉ o arilo C₆₋₁₀;
 35 cada R¹⁶ es independientemente H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o -NR¹⁷R¹⁸;
 cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉ o arilo C₆₋₁₀; o R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente heterociclilo C₂₋₉ o heteroarilo C₁₋₉;
 40 en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido con halo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉ de R⁸, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁹ y
 45 cada uno de R⁹ y R¹⁹ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo C₂₋₉, heteroarilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

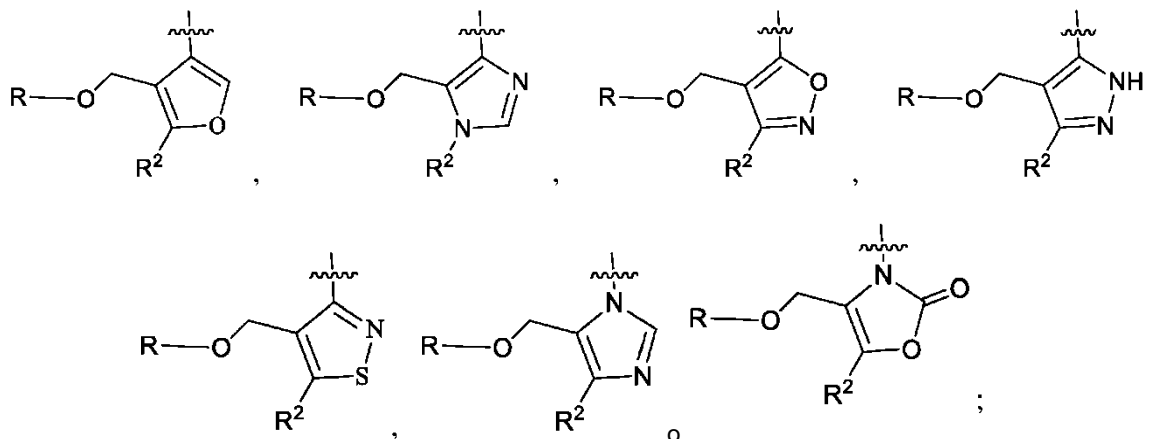
En algunas realizaciones,



50

de la fórmula (I) es:

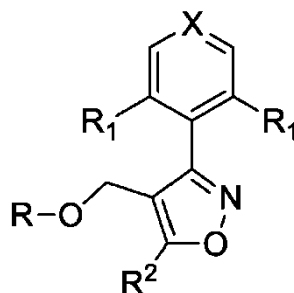




5

y
en donde cada uno de R y R² es como se define en el presente documento.

10 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

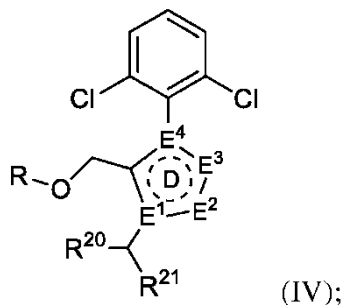


(II);

15 en donde X, cada R¹, R y R² son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IV) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20



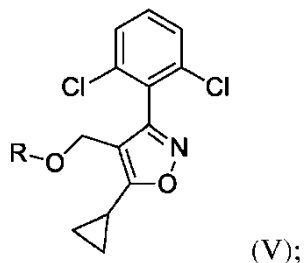
(IV);

en donde

25 el anillo D es un anillo heteroaromático de cinco miembros;
cada uno de E¹ y E⁴ es independientemente C o N;
cada uno de E² y E³ es independientemente C, CH, N, NH, O o S;

cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂; o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ y en donde R es como se define en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (V) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

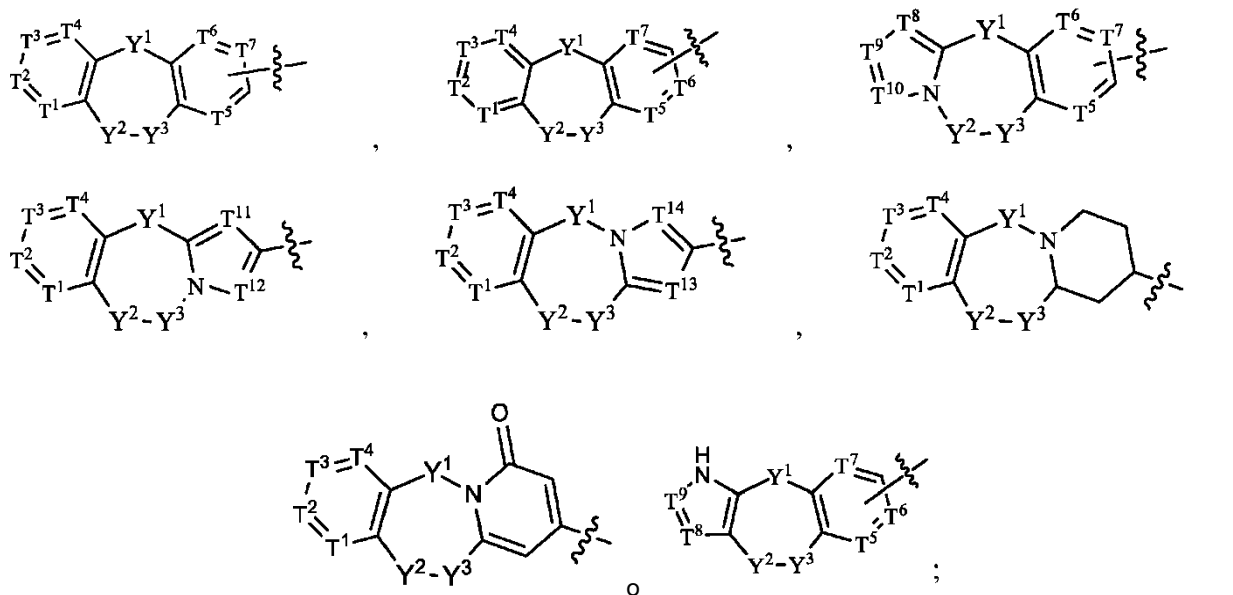


10

en donde R es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, R es:

15



20

en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸;

25 cada uno de T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹², T¹³ y T¹⁴ es independientemente CH, ⊕N-O⊖ o N; Y¹ es un enlace, -O-, -S(=O)_t-, -NR⁵-, -NR⁵-C(=O)-, -C(=O)-NR⁵-, -S(=O)_t-NR⁵-, -NR⁵-S(=O)_t-, -(CR⁶R⁷)_y- o -C(=O)-;

cada uno de Y² y Y³ es independientemente un enlace, -O-, -S(=O)_t-, -NR⁵-, -CR⁶R⁷-, -(CR⁶R⁷)_y- o -C(=O)-, o Y² se conecta con Y³ para formar -CR⁶=CR⁷-;

30 en donde CR⁶R⁷ de -(CR⁶R⁷)_y- se sustituye independiente y opcionalmente con -O-, -S(=O)_t- o -NR⁵-;

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R⁵ es independientemente H, deuterio, alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilo o arilalquilo sustituido con halo; y

35 cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alquilamino, aminoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, arilo o arilalquilo sustituido con halo;

o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo o heterociclilo; y

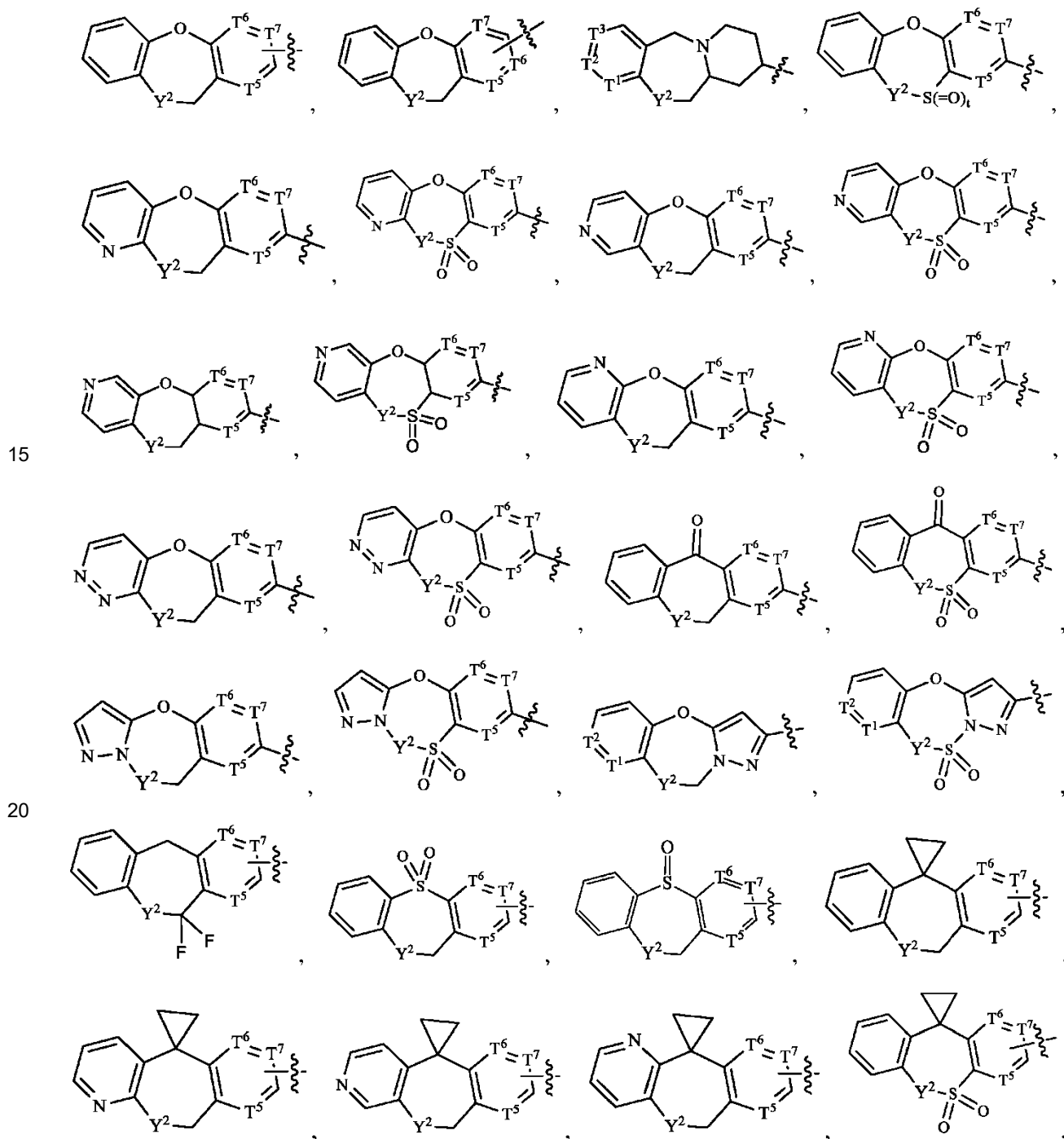
en donde cada uno de R⁸ y t es como se define en el presente documento.

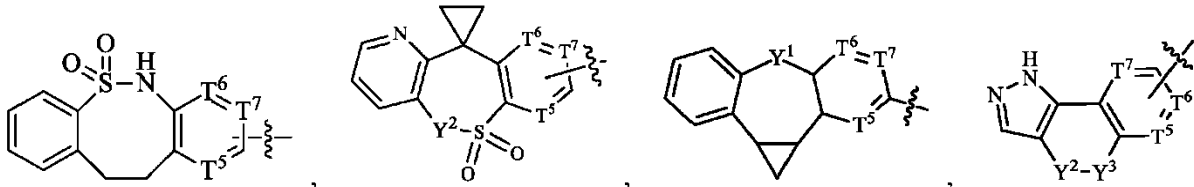
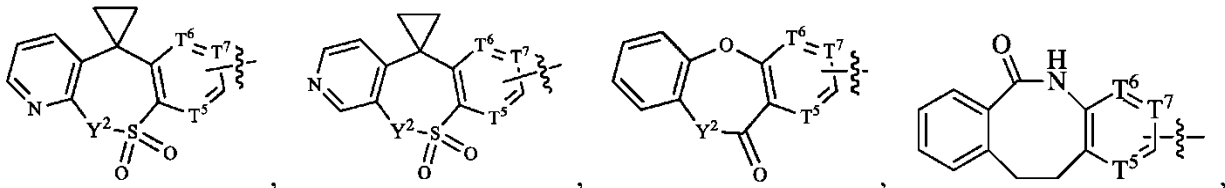
40 En otras realizaciones, cada R⁵ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido con halo o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆ y

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido con halo o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₉.

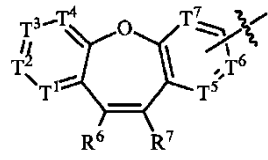
5 En otras realizaciones, cada R⁵ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₆, fenilo o bencilo; y cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₃, fenilo o bencilo; o
 10 R⁶ y R⁷, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₆.

En otras realizaciones, R es:





5 o

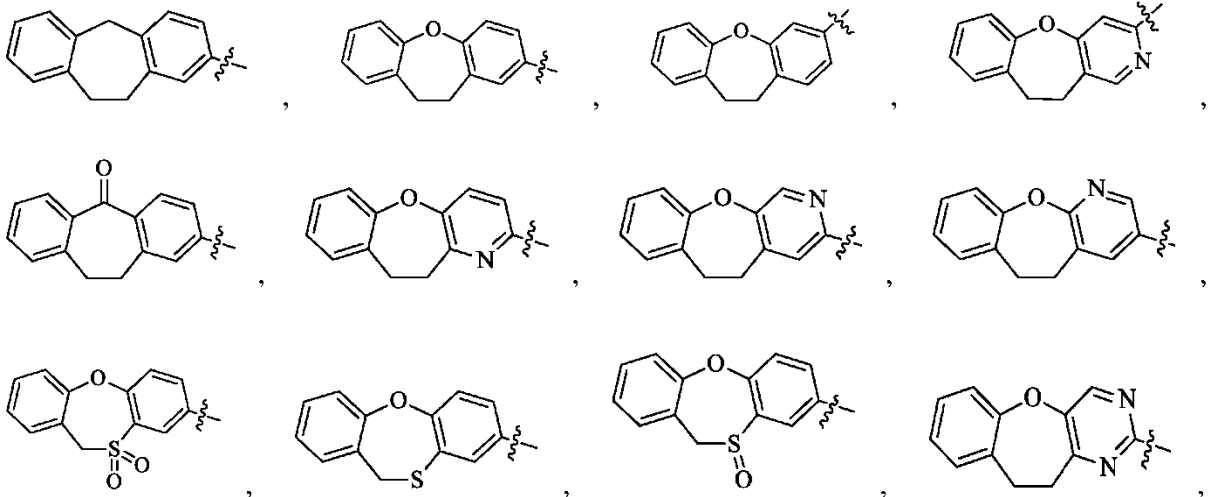


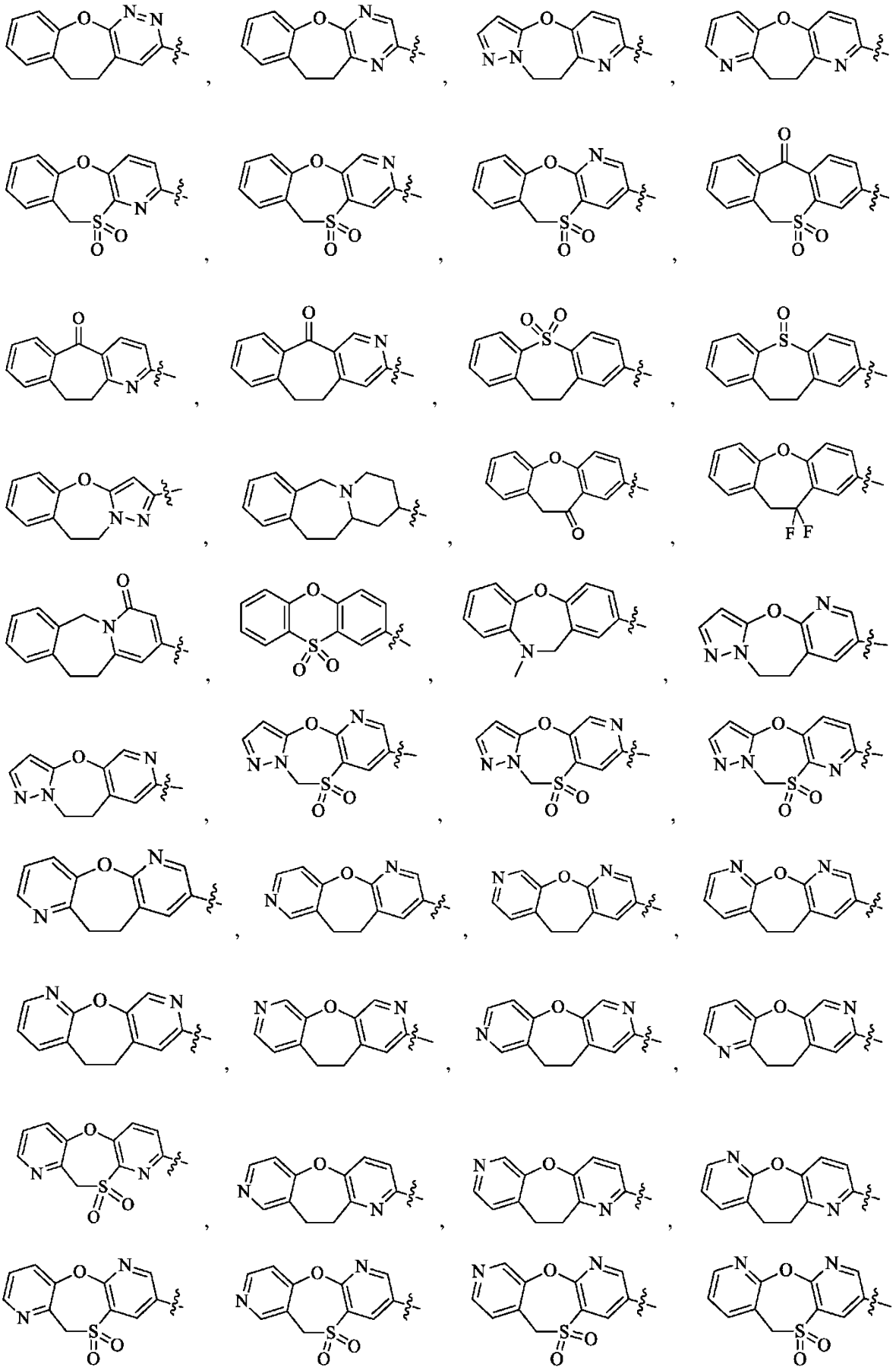
10 en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸;

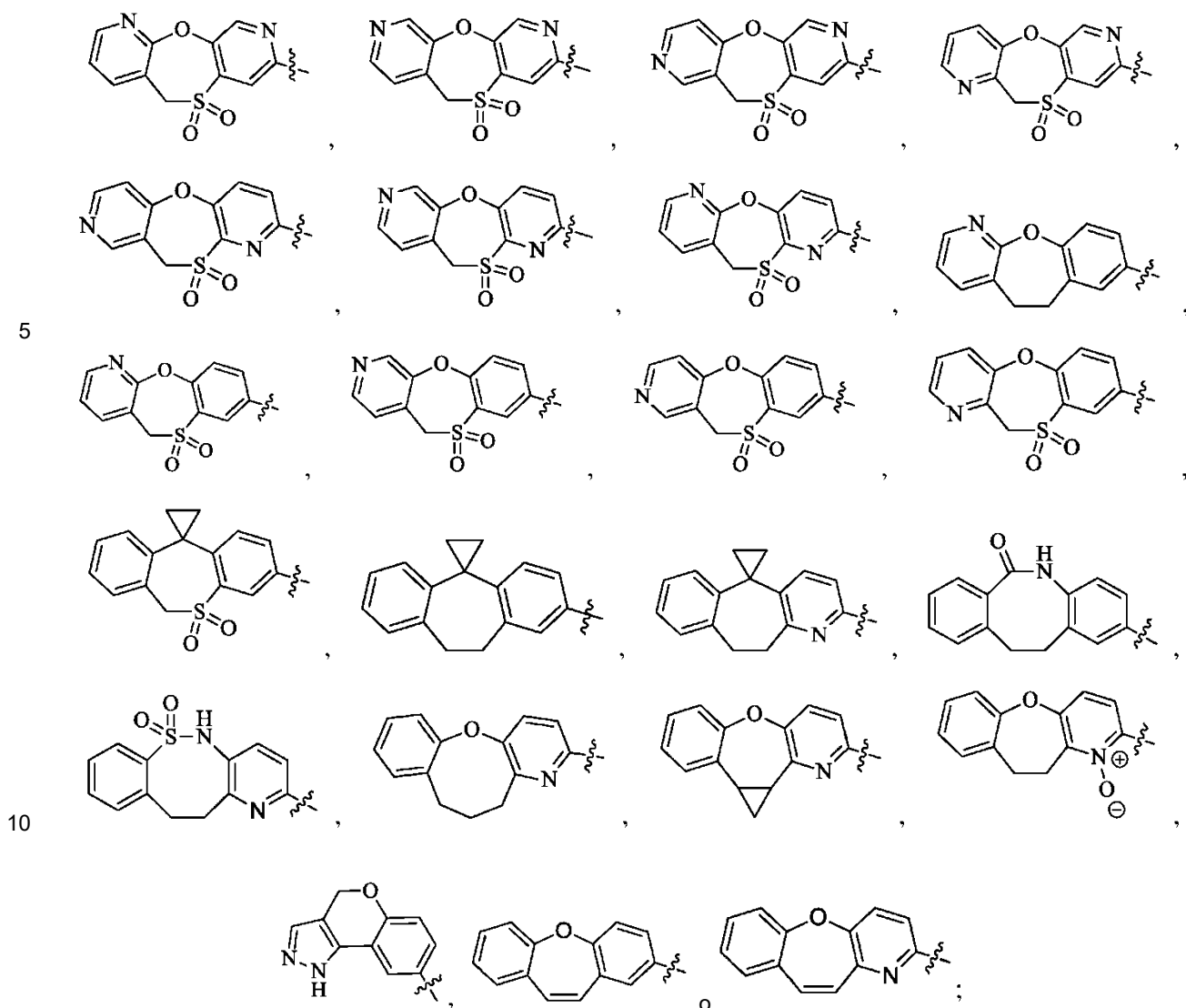
cada uno de T¹, T², T⁵, T⁶ y T⁷ es independientemente CH, $\oplus\text{N-O}^-$ o N; y

cada uno de R⁸, t, Y¹, Y², Y³, R⁶ y R⁷ es como se define en el presente documento.

15 En otras realizaciones, R es:







15 en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^8 y cada uno de dichos R^8 es como se define en el presente documento.

En otras realizaciones, cada R^8 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido con halo, aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , oxo ($=O$), $-C(=O)OR^{15}$, $-S(=O)_2R^{16}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$, $-C(=O)NH$ -alqueno C_{1-4} - $S(=O)_2OR^{15}$, $-C(=O)NH$ -alqueno C_{1-4} - $C(=O)OR^{15}$, ciano, triazolilo o tetrazolilo; o dos R^8 , junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{2-9} ; o dos R^8 , junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} ; en donde cada R^8 está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más R^{19} ;

20 cada R^{15} es H, deuterio, alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{1-6} o arilo C_{6-10} ;

30 cada R^{16} es H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} o $-NR^{17}R^{18}$;

cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} o arilo C_{6-10} y cada R^{19} es como se define en el presente documento.

35 En algunas realizaciones, cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *terc*-butilo, difluorometilo, difluorometilo,

trifluorometiloxi, ciclopropilo, oxiranilo, fenilo, naftilo, oxazolilo, pirazolilo o tiazolilo; y cada R² es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *terc*-butiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, metoximetilo, isopropoximetilo, *terc*-butoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxiranilo o pirrolidinilo.

En otras realizaciones, cada R⁸ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, oxo (=O), alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -COOH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-fenilo, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-S(=O)₂OH, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-C(=O)OH, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)₂, ciano, triazolilo o tetrazolilo.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (IV) o fórmula (V) divulgada en el presente documento o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (IV) o fórmula (V) divulgado en el presente documento o la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR.

En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por el FXR es una enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, una enfermedad relacionada con dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad hiperproliferativa, fibrosis, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad relacionada con el hígado y la vesícula biliar.

En algunas realizaciones, la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular comprende aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunción sexual, ictus o trombosis.

En algunas realizaciones, la obesidad y el síndrome metabólico comprenden resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, nivel en sangre elevado de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, anemia aguda, neutropenia, dislipidemia, diabetes tipo II, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o la combinación de trastornos por diabetes y un IMC anormalmente alto.

En algunas realizaciones, la enfermedad hiperproliferativa comprende carcinoma hepatocelular, adenomatoso, poliposis, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de membrana, cáncer de esófago de Barrett y otras formas de enfermedad del tracto gastrointestinal o tumor hepático.

En algunas realizaciones, la fibrosis, la enfermedad inflamatoria y la enfermedad relacionada con el hígado y la vesícula biliar comprenden enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colestasis, fibrosis del hígado, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), fibrosis quística, lesión del conducto biliar inducida por fármacos, cirrosis hepática, hepatitis B, enfermedad sebácea, cirrosis hepática provocada por el alcohol, obstrucción biliar, colelitiasis, colitis, ictericia en recién nacidos, prevención de enfermedad relacionada con riboflavina o sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR en un paciente.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para preparar, separar o purificar el compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (IV) o fórmula (V).

Lo anterior únicamente resume algunos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener un carácter limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen con más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención definiciones y terminología general

La presente invención aplicará las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se definen de acuerdo con la Periodic Table, CAS version and chemical manuals, 75ª ed., 1994. De manera adicional, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y Smith *et al.* y "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York: 2007, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

El término "comprende" es una expresión abierta, este incluye los contenidos divulgados en el presente documento,

pero no excluye otros contenidos.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente en la fórmula de la invención o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "opcionalmente" esté o no colocado delante del término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando se puede sustituir más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. En donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación H, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo, hidroalquilo, alquilamino, aminoalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, amino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquiloxi, alcoxi, alcoxialquilo haloalquilo, -COOH, -alquilen-C(=O)O-alquilo, -alquilen-S(=O)₂-alquilo, -alquilen-S(=O)₂-amino, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)₂-amino, -S(=O)₂OH, -O-alquilen-C(=O)O-alquilo, -O-alquilen-S(=O)₂-alquilo, -O-alquilen-S(=O)₂-amino, -O-alquilen-S(=O)₂OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo, -C(=O)N(alquilo)-alquilo, -C(=O)NHS(=O)₂-alquilo, -C(=O)NHS(=O)₂-amino, -C(=O)NHS(=O)₂OH, -N(R¹⁷)C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OC(=O)R¹⁶, -N(haloalquilo)-alquilo, -N(alquilo)-S(=O)₂-alquilo, -NHS(=O)₂-alquilo, -NHS(=O)₂-haloalquilo, -N(alquilo)S(=O)₂-haloalquilo, -N(alquilo)S(=O)₂-alquilamino, -NHC(=O)-alquilo, -NHC(=O)-haloalquilo, -N(alquilo)C(=O)-haloalquilo, -N(alquilo)C(=O)-alquilamino, -N(alquilo)C(=O)O-alquilo, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)O-haloalquilo, -N(alquilo)C(=O)O-haloalquilo, -N(alquilo)C(=O)O-aminoalquilo, -NHC(=O)-NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)NH(haloalquilo), -NHC(=O)N(alquilo)-alquilo, -OC(=O)-alquilo, -OC(=O)-amino, -OC(=O)-alquilamino, -OC(=O)-aminoalquilo, -OC(=O)-alcoxi, -C(=O)N(alquilo)S(=O)₂-alquilo, -C(=O)N(alquilo)S(=O)₂-amino, -C(=O)NH-S(=O)₂OH, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NH-alquilo, -C(=NH)N(alquilo)-alquilo, -C(=N-alquilo)-NH₂, -C(=O)NH-alquilen-S(=O)₂OH, -C(=O)NHC(=O)OH, -C(=O)NHC(=O)O-alquilo, -C(=O)N(alquilo)C(=O)O-alquilo, -C(=O)NH-alquilen-C(=O)OH y -C(=O)NH-alquilen-C(=O)O-alquilo y similares y en donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son como se definen en el presente documento.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado, de 1 a 20 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilo incluyen, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), n-propilo (n-Pr, -CH₂CH₂CH₃), isopropilo (i-Pr, -CH(CH₃)₂), n-butilo (n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), sec-butilo (s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), *terc*-butilo (t-Bu, -C(CH₃)₃), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), n-heptilo y n-octilo, etc. El término "alquilo" o el prefijo "alq-" incluyen cadenas de carbono saturadas tanto de cadena lineal como ramificada. El término "alquilen" usado en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo divalente, saturado, derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación metileno, etilideno e isopropilideno y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 8 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono o 2 a 4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp², carbono-carbono, en donde el radical alqueno puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), butenilo (-CH₂CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 8 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp, carbono-carbono, en donde el radical alquino está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de O, S, N, P y Si, incluyendo cualquier forma oxidada de C, N, S o P; la forma cuaternizada de cualquier N básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo sustituido con N); o -CH₂- de un anillo heterocíclico se oxida para formar la forma -C(=O)-.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "insaturado" se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, alcoxi es alcoxi C₁₋₄. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. El grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más alcoxi, and alcoxi y alquilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, alcoxialquilo es alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, alcoxialquilo es alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₃. Y cada uno de dicho alcoxialquilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, haloalquilo es haloalquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, haloalquilo es haloalquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, haloalcoxi es haloalcoxi C₁₋₆. En otras realizaciones, haloalcoxi es haloalcoxi C₁₋₃. Algunos ejemplos no limitantes de grupos "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" incluyen trifluorometilo, 2-cloro-vinilo, 2,2-difluoroetil, trifluorometoxi y similares. Y en donde opcionalmente cada uno del haloalquilo, haloalquenilo o haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "alquilamino" se refiere a "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino", en donde los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o dos radicales alquilo, respectivamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es alquilamino C₁₋₆ o un grupo (alquil C₁₋₆)amino. En otras realizaciones, el grupo alquilamino es alquilamino C₁₋₃ o un grupo (alquil C₁₋₃)amino. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilamino incluyen monoalquilamino y dialquilamino, tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares. Y en donde el radical alquilamino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado, monovalente o multivalente, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como un sistema de anillos de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico, pero no un anillo aromático. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 12 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "cicloalquiloxi" se refiere a un cicloalquilo unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno y cicloalquilo es como se define en el presente documento.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", tal como se usan de manera intercambiable, se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3-12 átomos en el anillo, pero no un anillo aromático, de los cuales al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo. A menos que se especifique de otro modo, el grupo heterociclilo puede estar unido a carbono o nitrógeno y el heteroátomo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterociclilo incluyen oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, ditiolanilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, ditianilo, tiofanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo donde el grupo -CH₂- se sustituye por un resto -C(=O)- incluyen 2-oxopirrolidinilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, 2-piperidinonilo, 3,5-dioxopiperidinilo y pirimidinadionilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo donde el átomo de azufre del anillo está oxidado incluyen sulfolanilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En una realización, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 4-7 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, ditiolanilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, ditianilo, tiofanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo y tiazepinilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo donde el grupo -CH₂- se sustituye por un resto -C(=O)- incluyen 2-oxopirrolidinilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, 2-piperidinonilo, piridin-2(1H)-ona-ilo, 3,5-dioxopiperidinilo y pirimidinadionilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo en donde el átomo de azufre del anillo está oxidado incluyen sulfolanilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El grupo heterociclilo que contiene 4-7 átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser heterociclilo de 4 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. El grupo heterociclilo que contiene 4 átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser heterociclilo de 5 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, 1,3-dioxolanilo y ditiolanilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo donde el grupo -CH₂- se sustituye por el resto -C(=O)- incluyen 2-oxopirrolidinilo y oxo-1,3-tiazolidinilo. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo en donde el átomo de azufre del anillo está oxidado incluyen sulfolanilo. El grupo heterociclilo que contiene 5 átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser heterociclilo de 6 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, tetrahidropirano, dihidropirano, 2H-pirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, ditanilo y tiofanilo. Algunos ejemplos no limitantes donde el grupo -CH₂- se sustituye por el resto -C(=O)- incluyen 2-piperidinonilo, 3,5-dioxopiperidinilo y pirimidinadionilo. Algún ejemplo no limitante de heterociclilo en donde el átomo de azufre en el anillo está oxidado es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El grupo heterociclilo que contiene 6 átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En otra realización más, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 7-12 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo. El grupo heterociclilo que contiene 7-12 átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros en el anillo o de seis a doce miembros en el anillo o de seis a diez miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto o múltiples puntos de unión al resto de la molécula. Las expresiones "arilo" y "anillo aromático" se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento. Los ejemplos de anillo arilo pueden incluir fenilo, naftilo y antraceno. El grupo arilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos arilo, en donde el grupo alquilo y el grupo arilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilalquilo incluyen fenilmetilo, feniletilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a doce miembros en el anillo o de cinco a diez miembros en el anillo o de cinco a seis miembros en el anillo, en donde al menos un sistema de anillo es un anillo aromático y al menos un sistema de anillo contiene uno o más heteroátomos y en el cual al menos un miembro en el anillo aromático se selecciona de heteroátomo y en donde cada anillo en el sistema contiene de 5 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto o múltiples puntos de unión al resto de la molécula. Las expresiones "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" o "compuesto heteroaromático" se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. En una realización, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en donde el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado.

Algunos ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen furano, imidazolilo (por ejemplo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo, oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirrolilo (por ejemplo, *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo, pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo, tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo, tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo y los siguientes biciclos: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), imidazo[1,2-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridilo y similares.

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₁₀, de cadena lineal o ramificada, sustituido con uno o más grupos amino. En algunas realizaciones, el aminoalquilo es un grupo aminoalquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono y uno o más grupos amino. Algunos ejemplos no limitantes del grupo aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. El grupo aminoalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 1,2-dihidroxi-etilo y similares.

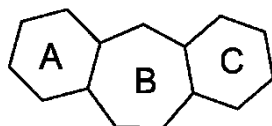
El término "arilo sustituido con halo" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, en donde el halógeno y el arilo son como se describen en el presente documento. Dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, triclorofenilo, bromofenilo, tribromofenilo, dibromofenilo, clorofluorofenilo, fluorobromofenilo, clorobromofenilo y similares. El grupo arilo sustituido con halógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. A menos que se especifique de otro modo, el grupo alquilenilo contiene 1-12 átomos de carbono. Donde el grupo alquilenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilenilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilenilo contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilenilo contiene 1-3 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilenilo contiene 1-2 átomos de carbono. Y el grupo alquilenilo se ejemplifica mediante metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente insaturado derivado de un grupo alquilenilo por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. A menos que se especifique de otro modo, el grupo alquenileno contiene 1-12 átomos de carbono. Donde el grupo alquenileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquenileno contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquenileno contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquenileno contiene 1-3 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquenileno contiene 1-2 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquenileno incluyen etenileno (-CH=CH-), propenileno (-CH₂CH=CH-) y similares.

El término "alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente, lineal o ramificado, de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp, carbono-carbono, en donde el radical alquileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquileno contiene de 2 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones, el alquileno contiene de 2 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el alquileno contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero sin limitación, etinileno (-C=C-) y similares.

La expresión "tricíclico condensado", "tricitilo condensado", se refiere a un sistema tricíclico monovalente o multivalente, tal como la fórmula (a), el anillo A y el anillo B comparten un enlace sencillo o un doble enlace, el anillo B y el anillo C comparten un enlace sencillo o un doble enlace. Cada anillo del sistema tricíclico condensado puede comprender de manera independiente cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos. El sistema tricíclico condensado es aromático o no aromático y dicho sistema puede comprender una insaturación aislada o conjugada, en donde cada anillo del sistema tricíclico condensado es independientemente un anillo carbocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado o un anillo aromático. Algunos ejemplos no limitantes del grupo tricíclico condensado incluyen 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anileno y similares. Y el grupo tricíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

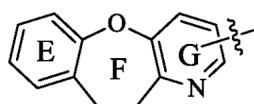


Fórmula (a)

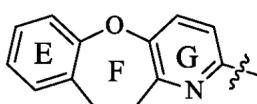
La expresión "heterotricíclico condensado" o "heterotricíclico condensado" se refiere a un sistema tricíclico condensado, monovalente o multivalente, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo, que se selecciona entre O, S, N, P y Si, incluyendo cualquier forma oxidada de C, N, S o P; la forma cuaternizada de cualquier N básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o el -CH₂- de un anillo heterocíclico se oxida para formar la forma -C(=O)-. A menos que se especifique de otro modo, el grupo heterotricíclico condensado puede estar unido a carbono o nitrógeno. El heterotricíclico condensado es aromático o no aromático, donde cada anillo en el sistema heterotricíclico condensado es independientemente un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado. El sistema heterotricíclico condensado puede ser un sistema tricíclico que tiene de 10 a 16 átomos en el anillo, o puede ser un sistema tricíclico [5,5,6], [5,6,6], [6,5,6], [6,6,6], [6,7,6], [6,7,5], [5,7,6] o [6,8,6]. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterotricíclico condensado incluyen 10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepina, 10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina, 10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-*c*]piridina, 10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-*b*]piridina, 11*H*-dibenzo[*b,f*][1,4]oxatiepin-10,10-dióxido, 11*H*-dibenzo[*b,f*][1,4]oxatiepina, 11*H*-dibenzo[*b,f*][1,4]oxatiepin-10-óxido, 10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-*d*]pirimidina, 5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-*c*]piridazina, 10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-*b*]pirazina, 9,10-dihidropirazolo[5,1-*b*]pirido[2,3-*f*][1,3]oxazepina, 10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:6,7-*b'*]bipiridina, 10*H*-benzo[6,7][1,4]oxatiepino[3,2-*b*]piridin-11,11-dióxido, 6*H*-benzo[6,7][1,4]oxatiepino[3,2-*c*]piridin-5,5-dióxido, 6*H*-

benzo[6,7][1,4]oxatiepino[3,2-*b*]piridin-5,5-dióxido, 10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-5,5-dióxido, 9,10-dihidrodibenzo[*f*]pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepina, 1,2,3,4,6,11,12,12a-octahidrodibenzo[*e*]pirido[1,2-*a*]azepina, fenoxatiín-10,10-dióxido, 10,11-dihidrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina, 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]tiepin-5,5-dióxido, 10,11-dihidro-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridina, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[7,8]oxocino[3,2-*b*]piridina, 10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridina, 10,11-dihidrodibenzo[6,7]oxepin[3,2-*c*]piridina, 10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-5-óxido, 1,4-dihidrodibenzopiran[4,3-*c*]pirazol, dibenzo[*b,f*]oxepina, benzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina. Algunos ejemplos no limitantes de grupos -CH₂- en el anillo heterotricíclico sustituidos con el grupo -C(=O)- incluyen 11,12-dihidrodibenzo[*e*]pirido[1,2-*a*]azepin-4(6*H*)-ona, dibenzo[*b,f*]oxepin-10(11*H*)-ona, 5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*c*]piridin-11(6*H*)-ona, 10,11-dihidro-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-5-ona, dibenzo[*b,e*]tiepin-11(6*H*)-ona-5,5-dióxido, 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo [*a,d*][7]anulen-5-ona, benzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-11(10*H*)-ona y similares. Y el grupo heterotricíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

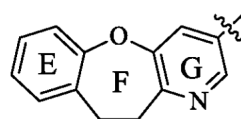
Tal como se describe en el presente documento, un enlace conectado a la posición central del anillo representa que el enlace se puede conectar a cualquier posición razonable y conectable del anillo. Por ejemplo, la fórmula (b), un enlace conectado a la posición central del anillo G representa que el enlace se puede conectar a cualquier posición razonable y conectable del anillo G, tal como la fórmula (c), fórmula (d) y fórmula (e).



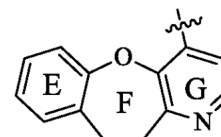
Fórmula (b)



Fórmula (c)

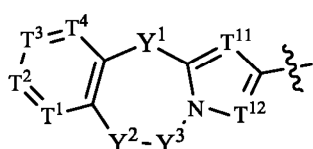


Fórmula (d)

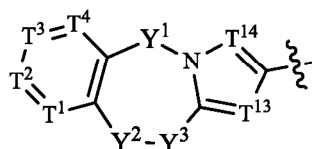


Fórmula (e)

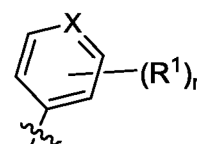
Además, a menos que se indique otra cosa, la frase "cada...es independientemente" se usa de manera intercambiable con la frase "cada uno (de)...y...es independientemente". Debe entenderse en general que las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son independientes de las otras en radicales diferentes; o las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son independientes de las otras en los mismos radicales. Por ejemplo, las opciones específicas expresadas por T¹ de la fórmula (f) y la fórmula (g) son independientes de las otras; Por otra parte, en la misma fórmula, tal como la fórmula (h), las opciones específicas de los múltiples R¹ son independientes entre sí; las opciones específicas de los múltiples n son independientes entre sí.



Fórmula (f)



Fórmula (g)



Fórmula (h)

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas o conformacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance divulgado en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras y compuestos representados en el presente documento pretenden incluir también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas o conformacionales), N-óxido, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como el enantiómero, diastereómero, isómero geométrico, confórmero, N-óxido, anhídrido, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la presente invención. De manera adicional, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

Las convenciones y definiciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos

divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o *l* que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmacol Sci, 1977, 66:1-19, que se incorpora en el presente documento por referencia. Algunos ejemplos no limitantes de sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, malato, 2-hidroxi propionato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Los productos dispersables o solubles en agua o aceite se pueden obtener mediante dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos (formadas) incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o sulfonato de arilo.

El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

El término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del disolvente que forma solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Un "éster" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) que contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol precursor. Algunos ejemplos no limitantes de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* (de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para hidroxilo incluyen fosfato, acetoximetoxi, 2,2-dimetilpropioniloximetoxi, alcanofilo, benzoilo, fenilacetilo, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoilo, N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo y similares.

Un "N-óxido" se refiere a uno o más de un átomo de nitrógeno oxidados para formar N-óxidos, donde un compuesto contiene varias funciones amina. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar tratando la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico) (véase, Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas). Más particularmente, los N-óxidos se pueden fabricar por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), en el cual el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

La expresión "grupo protector" o "Gp" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que se hace reaccionar con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxi-carbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno-carbonilo (Fmoc) y similares. De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen metilo, metoximetilo, acetilo y sililo y similares. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véanse: T W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, Nueva York, 1991 y P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) que es suficiente para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para el tratamiento de afecciones mediadas por FXR es suficiente para tratar afecciones mediadas por FXR.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "dislipidemia" se refiere a una anomalía de lípidos y lipoproteínas o cantidades anormales de lípidos y lipoproteínas en la sangre, así como las enfermedades generadas, provocadas, exacerbadas o acompañadas por dichas anomalías (véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29ª edición, W. B. Saunders Publishing Company, Nueva York, NY). Estas enfermedades incluidas dentro de la definición de dislipidemia incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo en plasma, LDL alto en plasma, VLDL alto en plasma, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedades relacionadas con dislipidemia" incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, trombosis, arteriopatía coronaria, ictus y enfermedad de hipertensión. Y las enfermedades relacionadas con dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y complicaciones de las mismas. El término "colestasis" se refiere a cualquier reacción provocada por el bloqueo del flujo de la bilis desde el hígado, el cual puede ser intrahepático (es decir, tener lugar dentro del hígado) o de extrahepático (es decir, tener lugar fuera del hígado).

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "fibrosis hepática" incluye fibrosis hepática causada por cualquier razón, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis hepática inducida por virus, tal como fibrosis hepática provocada por la hepatitis B y la hepatitis C; fibrosis hepática provocada por contacto con alcohol (enfermedad hepática alcohólica), compuestos farmacéuticos, estrés oxidativo, radiación para el cáncer o compuestos químicos industriales y fibrosis hepática provocada por cirrosis biliar primaria, hígado graso, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis y hepatitis autoinmune y otras enfermedades.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)" se refiere a una enfermedad metabólica asociada con resistencia a la insulina, incluyendo hígado graso simple (SFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis esteatohepática y cirrosis hepática.

45 Tal como se usa en el presente documento, "moduladores de FXR" se refiere a una sustancia que se une directamente al FXR y regula la actividad del FXR, incluyendo agonistas del FXR, agonistas parciales del FXR y antagonistas del FXR.

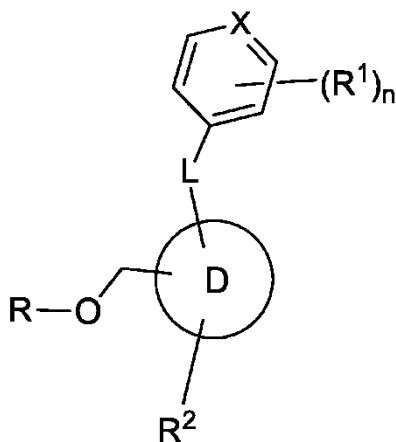
50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agonista del FXR" se refiere a una sustancia que se une directamente al FXR y regula en exceso la actividad del FXR.

55 A menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga de manera clara por el contexto, los términos "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención, (en particular en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse que cubren tanto el singular como el plural.

Descripción de los compuestos de la invención

60 La presente invención se refiere a compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos, que se unen al FXR (o receptor NR1H4) y actúan como moduladores del FXR (o receptor NR1H4). La presente invención también se refiere a dichos compuestos o al uso de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones a través de la unión de dichos compuestos al receptor nuclear FXR divulgado en el presente documento. La presente invención describe además un método para la síntesis de los compuestos. Los compuestos de la invención muestran actividad biológica mejorada y ventajas farmacocinéticas. Los compuestos de la invención son solo los que se definen en las reivindicaciones 1-10. La fórmula (I) genérica siguiente abarca los compuestos tal como se reivindican actualmente. Sin embargo, comprende realizaciones que no son parte de la presente invención.

La invención se refiere a un compuesto que tiene fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

y
en donde cada R^1 , n , X , D , L , R^2 y R son como se definen en el presente documento.

10 En algunas realizaciones, X es N , CH o $\oplus N-O\ominus$.

En algunas realizaciones, el anillo D es un anillo heteroaromático de cinco miembros o un heterociclo de cinco miembros.

15 En algunas realizaciones, L es un enlace, $-(CR^3R^4)_t$, $-(CR^3R^4)_tO-$, $-(CR^3R^4)_tNH-$ o $-(CR^3R^4)_tS(=O)_t-$; y R^3 , R^4 , t y f son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, R es triciclilo condensado o heterotriciclilo condensado, en donde R está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^8 ; y

20 cada R^8 es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^1 es independientemente H , deuterio, F , Cl , Br , I , hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, alquilamino, alcoxi, arilo o heteroarilo; en donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^9 ; y

25 cada R^9 es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, R^2 es H , deuterio, F , Cl , Br , I , hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilo, alquilamino o alcoxi; en donde R^2 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^9 ; y

30 cada R^9 es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H , deuterio, alquilo C_{1-4} , F , Cl , Br , I o haloalquilo C_{1-4} ; en donde cada uno de R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^9 ; y cada R^9 es como se define en el presente documento.

35

En algunas realizaciones, cada R^8 es independientemente H , deuterio, F , Cl , Br , I , hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, oxo ($=O$), $-L^1-C(=O)OR^{15}$, $-L^1-S(=O)_2R^{16}$, $-O-L^2-C(=O)OR^{15}$, $-O-L^2-S(=O)_2R^{16}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$, $-C(=NR^{17})NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-C(=O)OR^{15}$, ciano, heterociclilo o heteroarilo; o dos R^8 , junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo o heterociclilo; o dos R^8 , junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en donde R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;

45 cada R^{15} es independientemente H , deuterio, alquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo; cada R^{16} es independientemente H , deuterio, hidroxilo, amino, alquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o $-NR^{17}R^{18}$;

cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente H , deuterio, alquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo; o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente heterociclilo o heteroarilo;

50 cada L^1 es independientemente un enlace, $-C(=O)-$, alqueno C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} o alquileno C_{2-6} ;

cada L^2 es independientemente alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} o alquilenilo C_{2-6} ;
 cada L^3 es independientemente un enlace o alquileo C_{1-4} ;
 R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , L^1 , L^2 y L^3 están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y
 cada uno de R^9 y R^{19} es como se define en el presente documento.

5

En algunas realizaciones, n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, cada f es independientemente 0, 1 o 2.

10

En algunas realizaciones, cada R^9 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo, alquilamino, amino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi o haloalquilo.

15

En algunas realizaciones, cada R^{19} es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo, alquilamino, amino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi o haloalquilo.

20

En algunas realizaciones, cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} ;

25

R^2 es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{2-9} , alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
 En donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} de R^1 y R^2 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^9 ; y
 cada R^9 es como se define en el presente documento.

30

En otras realizaciones, cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alquilamino C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} ;

35

R^2 es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-3} , heterociclilo C_{2-9} , alquilamino C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; y
 En donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} de R^1 y R^2 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^9 ; y
 cada R^9 es como se define en el presente documento.

40

En algunas realizaciones, cada R^8 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} sustituido con halo, aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , oxo (=O),

45

$-L^1-C(=O)OR^{15}$, $-L^1-S(=O)R^{16}$, $-O-L^2-C(=O)OR^{15}$, $-O-L^2-S(=O)R^{16}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$, $-C(=NR^{17})NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-C(=O)OR^{15}$, ciano, heterociclilo C_{2-9} o heteroarilo C_{1-9} ; o dos R^8 , junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{2-9} ; o dos R^8 , junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} ; en donde R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;

50

cada R^{15} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} o arilo C_{6-10} ;

55

cada R^{16} es independientemente H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} o $-NR^{17}R^{18}$;

60

cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} o arilo C_{6-10} ; o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente heterociclilo C_{2-9} o heteroarilo C_{1-9} ;

65

en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con halo, aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} de R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^9 ; y
 cada uno de R^9 y R^{19} es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, cada R^9 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, arilo C_{6-10} , heterociclilo C_{2-9} , heteroarilo C_{1-9} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

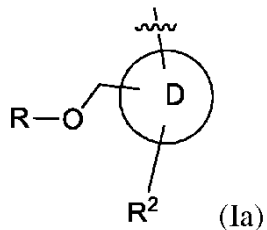
65

En algunas realizaciones, cada R^{19} es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alquilo

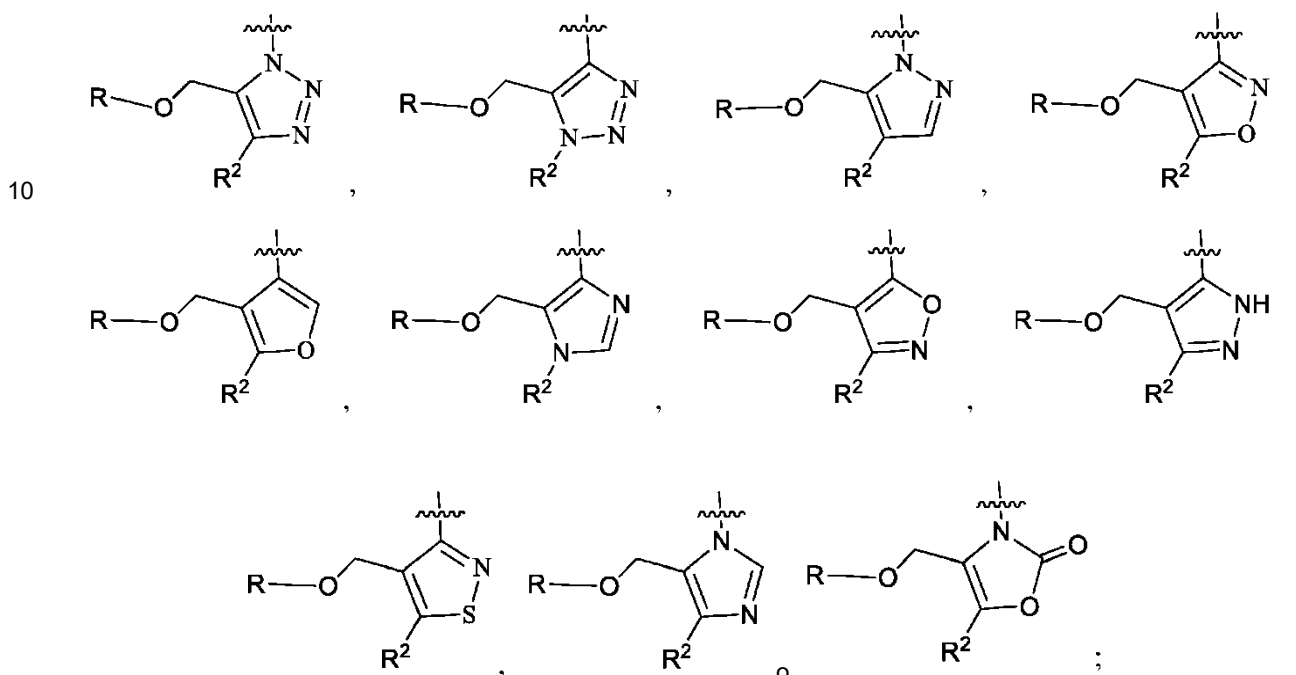
C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo C₂₋₉, heteroarilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones,

5



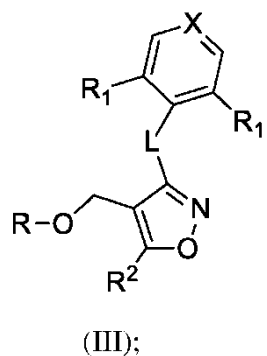
de la fórmula (I) es:



y en donde R y R² son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (III) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20

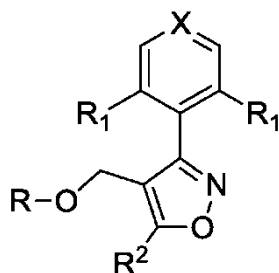


y en donde cada R¹, R², R, L y X son como se definen en el presente documento.

25

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (II) o un

estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(II);

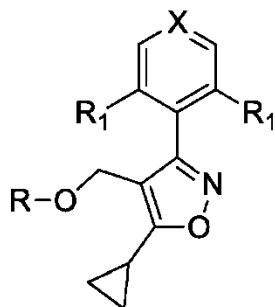
5

y

en donde cada R^1 , R^2 , R y X son como se definen en el presente documento.

10

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(IIIa);

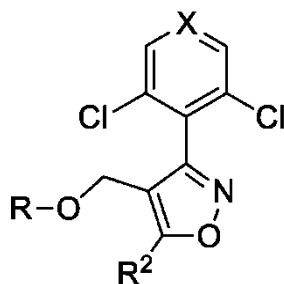
15

y

en donde cada R^1 , R y X son como se definen en el presente documento.

20

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IIIb) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(IIIb);

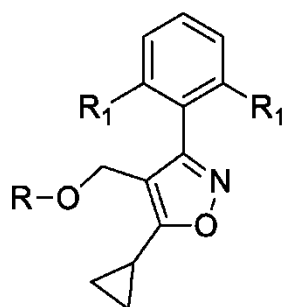
25

y

en donde R^2 , R y X son como se definen en el presente documento.

30

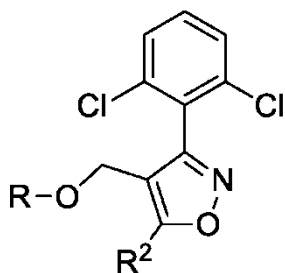
En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IIIc) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(IIIc);

y
En donde cada R¹ y R son como se definen en el presente documento.

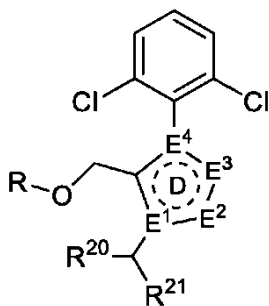
- 5 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (III d) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(III d);

y
en donde R² y R son como se definen en el presente documento.

- 15 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IV) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



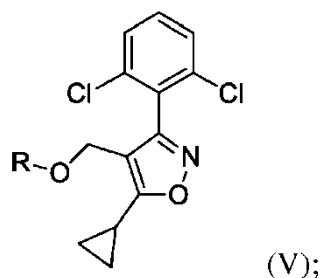
(IV),

- 20 en donde

- el anillo D es un anillo heteroaromático de cinco miembros;
 cada uno de E¹ y E⁴ es independientemente C o N;
 25 cada uno de E² y E³ es independientemente C, CH, N, NH, O o S; y
 cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂; o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆; y
 R es como se define en el presente documento.

- 30 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (V) o un

estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

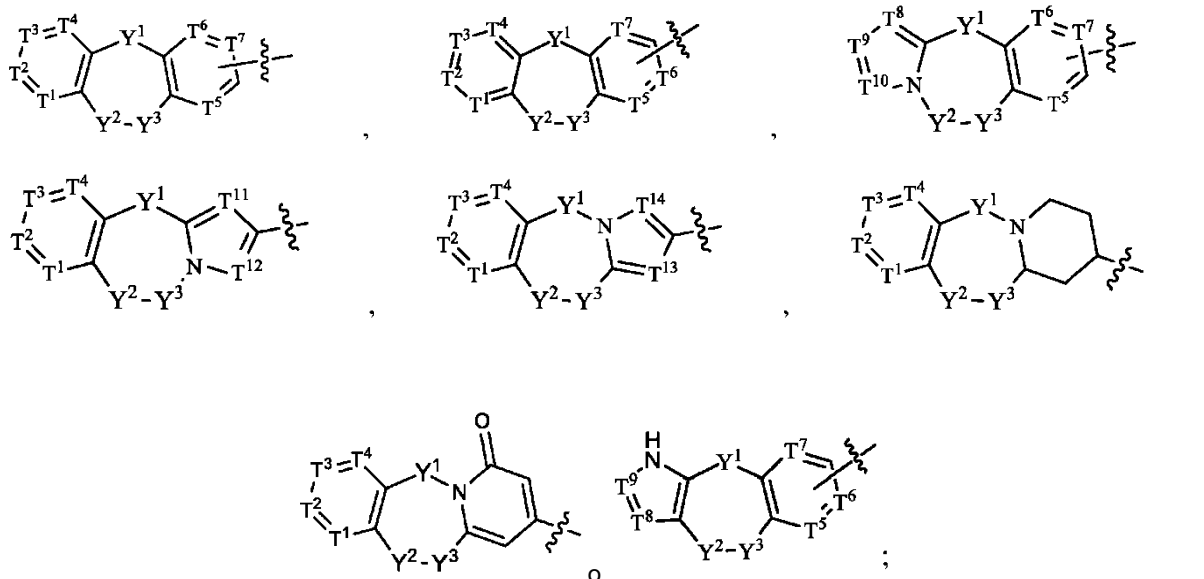


5

y
R es como se define en el presente documento.

10

En algunas realizaciones, R es:



15

en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^8 ; cada uno de T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} , T^{13} y T^{14} es independientemente CH, \oplus N-O \ominus o N;

20

Y^1 es un enlace, -O-, -S(=O) $_t$ -, -NR 5 -, -NR 5 -C(=O)-, -C(=O)-NR 5 -, -S(=O) $_t$ -NR 5 -, -NR 5 -S(=O) $_t$ -, -(CR 6 R 7) $_y$ - o -C(=O)-;

cada uno de Y^2 y Y^3 es independientemente un enlace, -O-, -S(=O) $_t$ -, -NR 5 -, -CR 6 R 7 -, -(CR 6 R 7) $_y$ - o -C(=O)-, o Y^2 se conecta con Y^3 para formar -CR 6 =CR 7 -;

25

en donde CR 6 R 7 de -(CR 6 R 7) $_y$ - se sustituye independiente y opcionalmente con -O-, -S(=O) $_t$ - o -NR 5 - y es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^5 es independientemente H, deuterio, alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilo o arilalquilo sustituido con halo;

30

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alquilamino, aminoalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, arilo o arilalquilo sustituido con halo; o R^6 y R^7 , junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo o heterociclilo y

R^8 y t son como se definen en el presente documento.

35

En otras realizaciones, cada R^5 es independientemente H, deuterio, alquilo C $_{1-6}$, aminoalquilo C $_{1-6}$, haloalquilo C $_{1-6}$, cicloalquilo C $_{3-6}$, heterociclilo C $_{2-9}$, arilo C $_{6-10}$, arilo C $_{6-10}$ sustituido con halo o aril C $_{6-10}$ -alquilo C $_{1-6}$ y

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo C $_{1-6}$, alquilo C $_{1-6}$, alquilamino C $_{1-6}$, aminoalquilo C $_{1-6}$, alquenoilo C $_{2-6}$, alquinilo C $_{2-6}$, cicloalquilo C $_{3-6}$, haloalquilo C $_{1-6}$, arilo C $_{6-10}$, arilo C $_{6-10}$ sustituido con halo o aril C $_{6-10}$ -alquilo C $_{1-6}$ o R^6 y R^7 , junto con el átomo de C al cual están unidos, forman

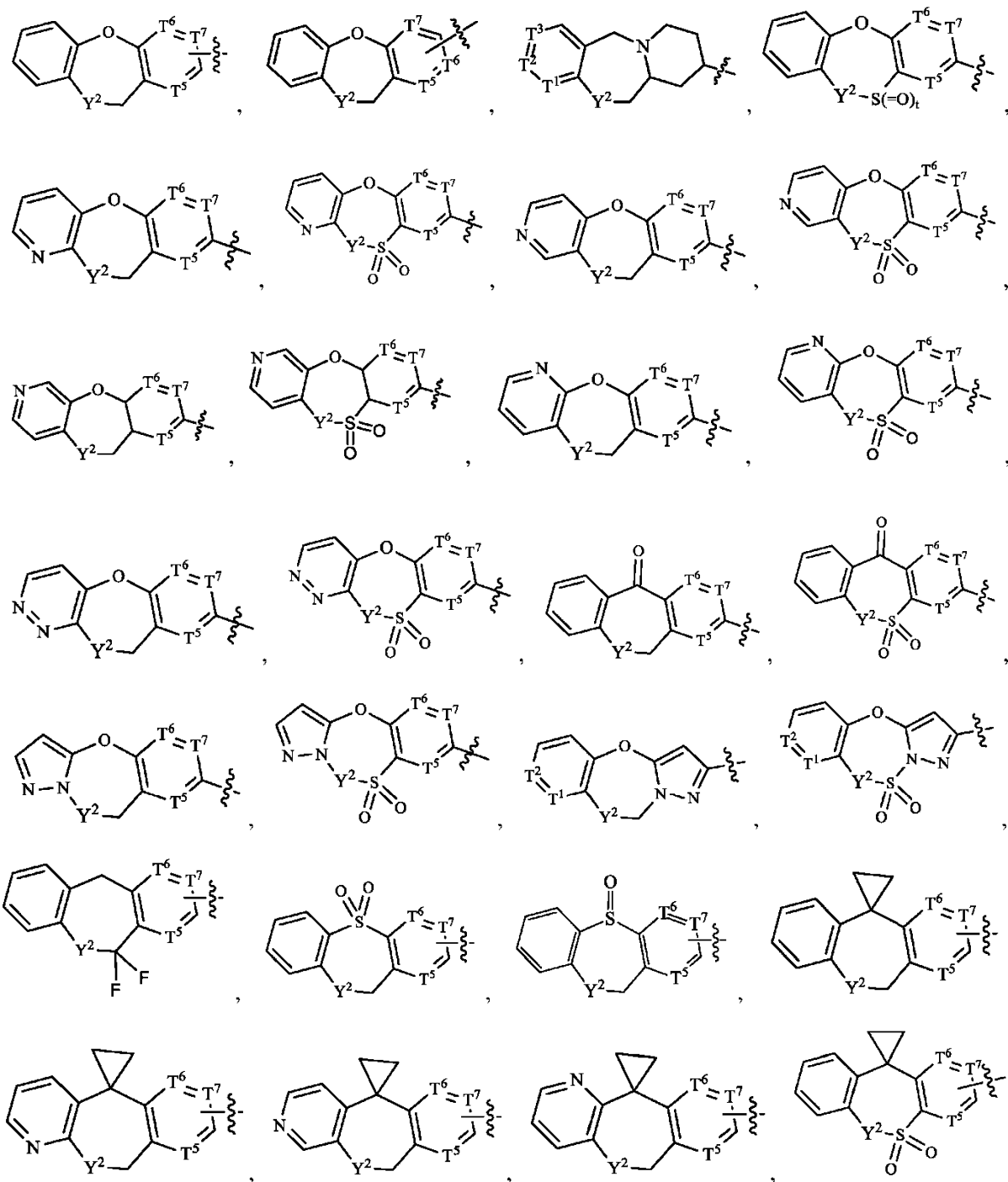
40

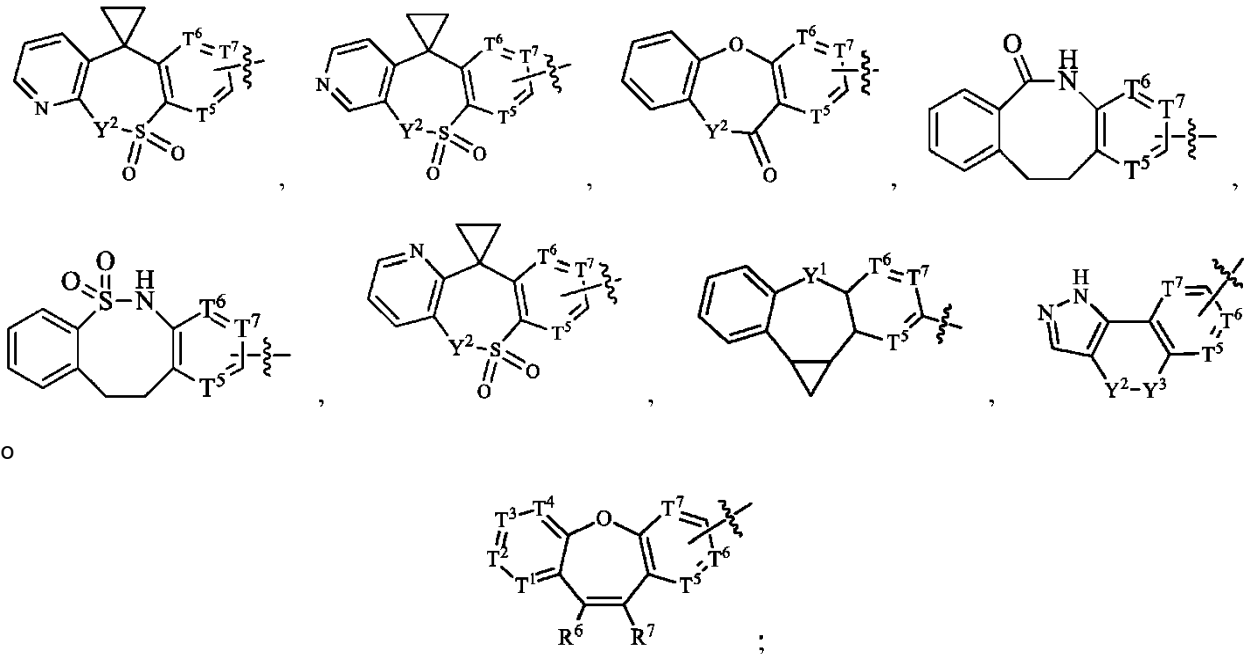
independiente y opcionalmente cicloalquilo C $_{3-6}$ o heterociclilo C $_{2-9}$.

En otras realizaciones más,
 cada R⁵ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₆, fenilo o bencilo y

5 cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₃, fenilo o bencilo; o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₆.

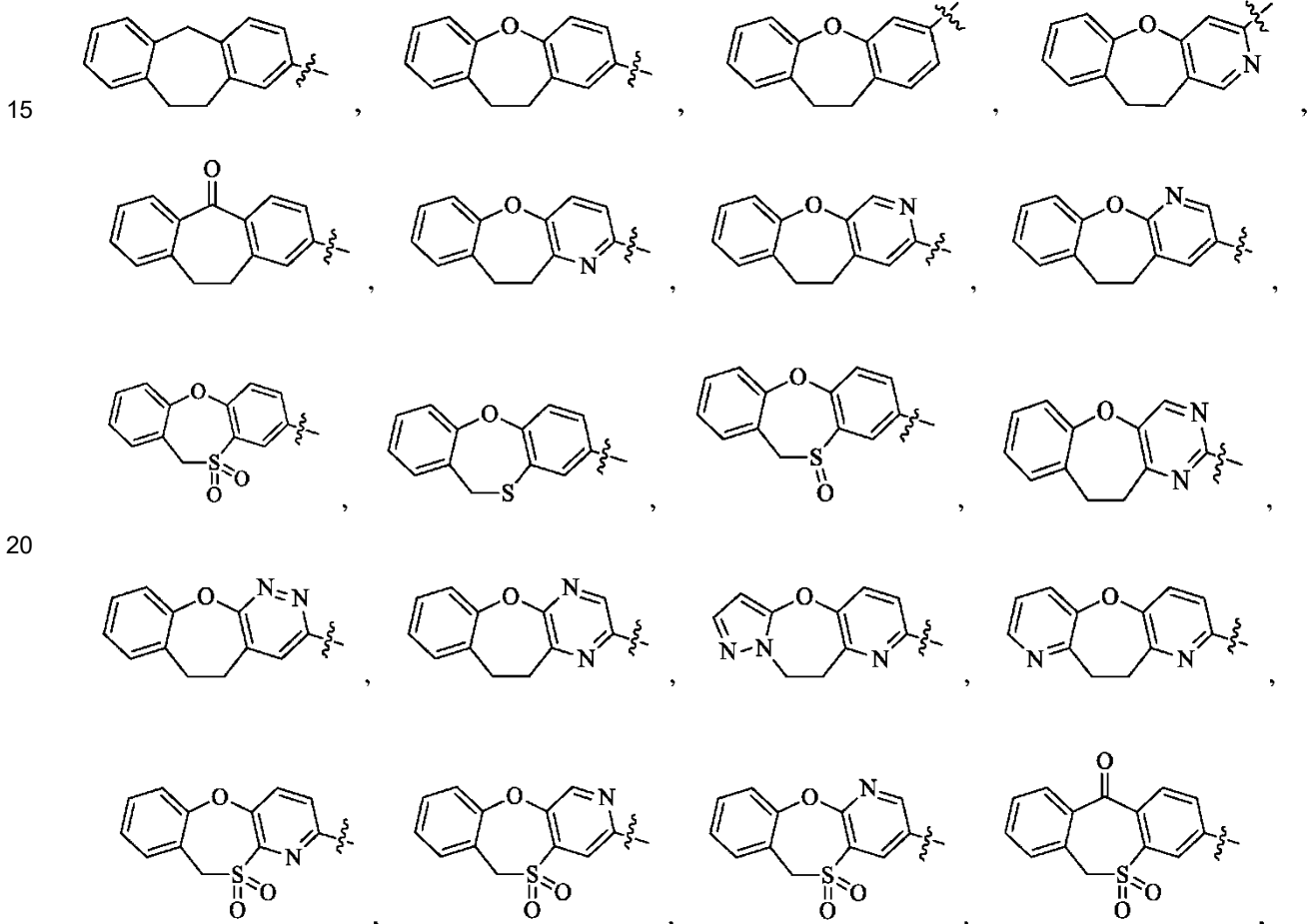
10 En algunas realizaciones, R es:

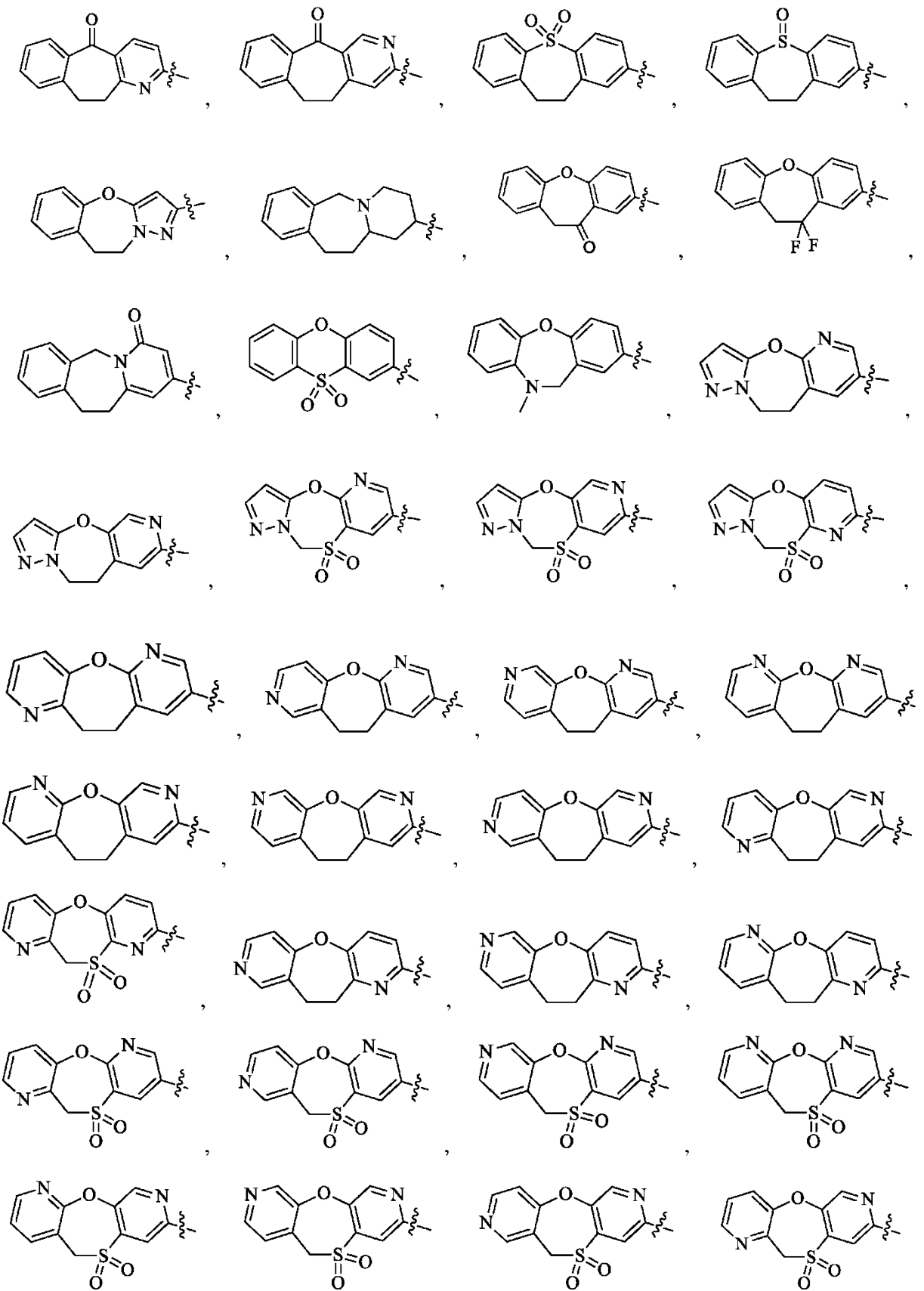


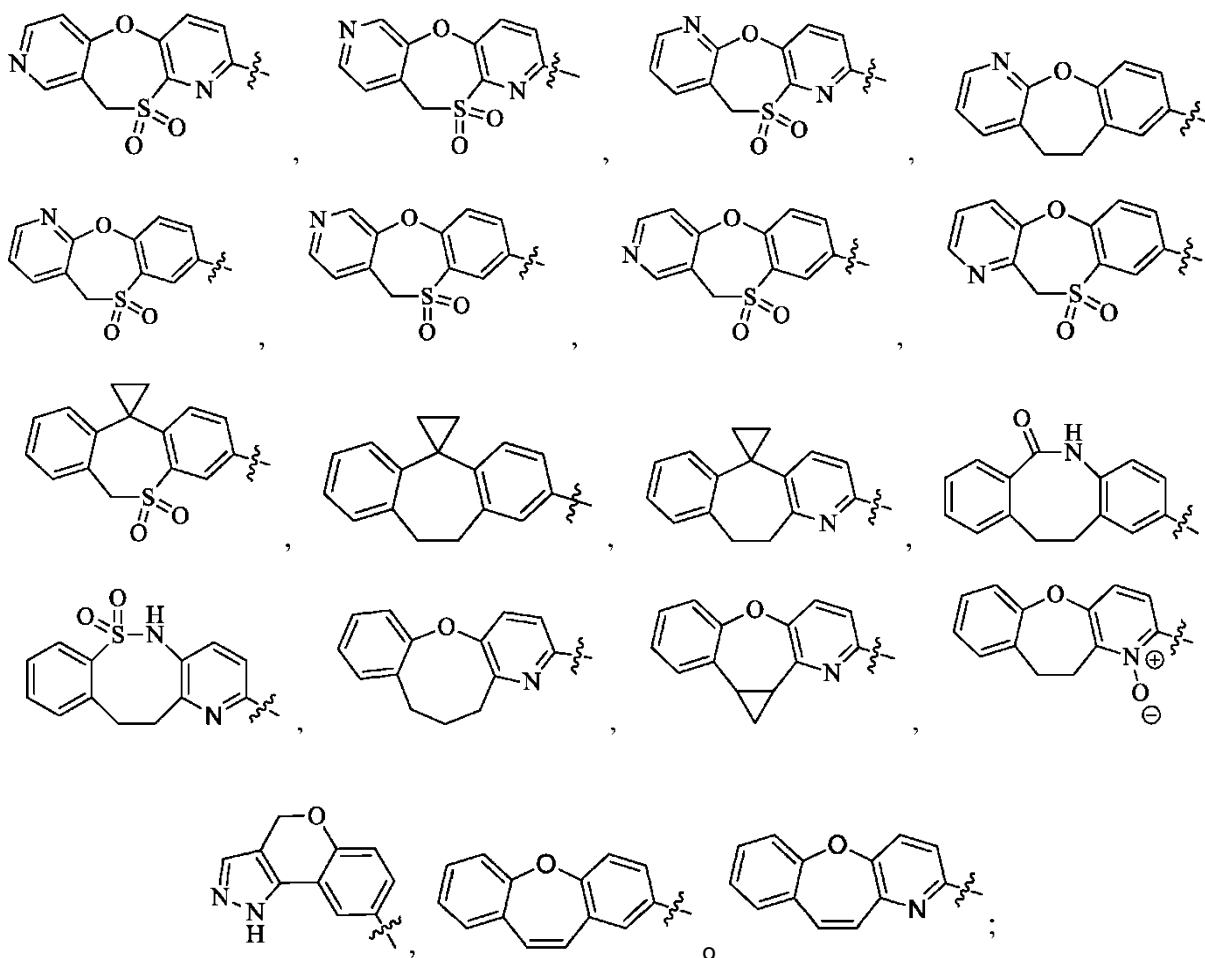


en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸; cada uno de T¹, T², T⁵, T⁶ y T⁷ es independientemente CH, $\oplus\text{N-O}^-$ o N; y cada uno de R⁸, t, Y¹, Y², Y³, R⁶ y R⁷ es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, R es:







5

10

en donde cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸; y R⁸ es como se define en el presente documento.

- 15 En algunas realizaciones, cada R⁸ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido con halo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, oxo (=O), -C(=O)OR¹⁵, -S(=O)₂R¹⁶, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁷)S(=O)₂R¹⁶, -C(=O)NH-alqueno C₁₋₄-S(=O)₂OR¹⁵, -C(=O)NH-alqueno C₁₋₄-C(=O)OR¹⁵, ciano, triazolilo o tetrazolilo; o dos R⁸, junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₉; o dos R⁸, junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; en donde cada R⁸ está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más R⁹;
- 20 cada R¹⁵ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀;
- 25 cada R¹⁶ es H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀ o -NR¹⁷R¹⁸;
- 30 cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₂₋₆ o arilo C₆₋₁₀; y en donde cada uno de R⁹ y t es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones,

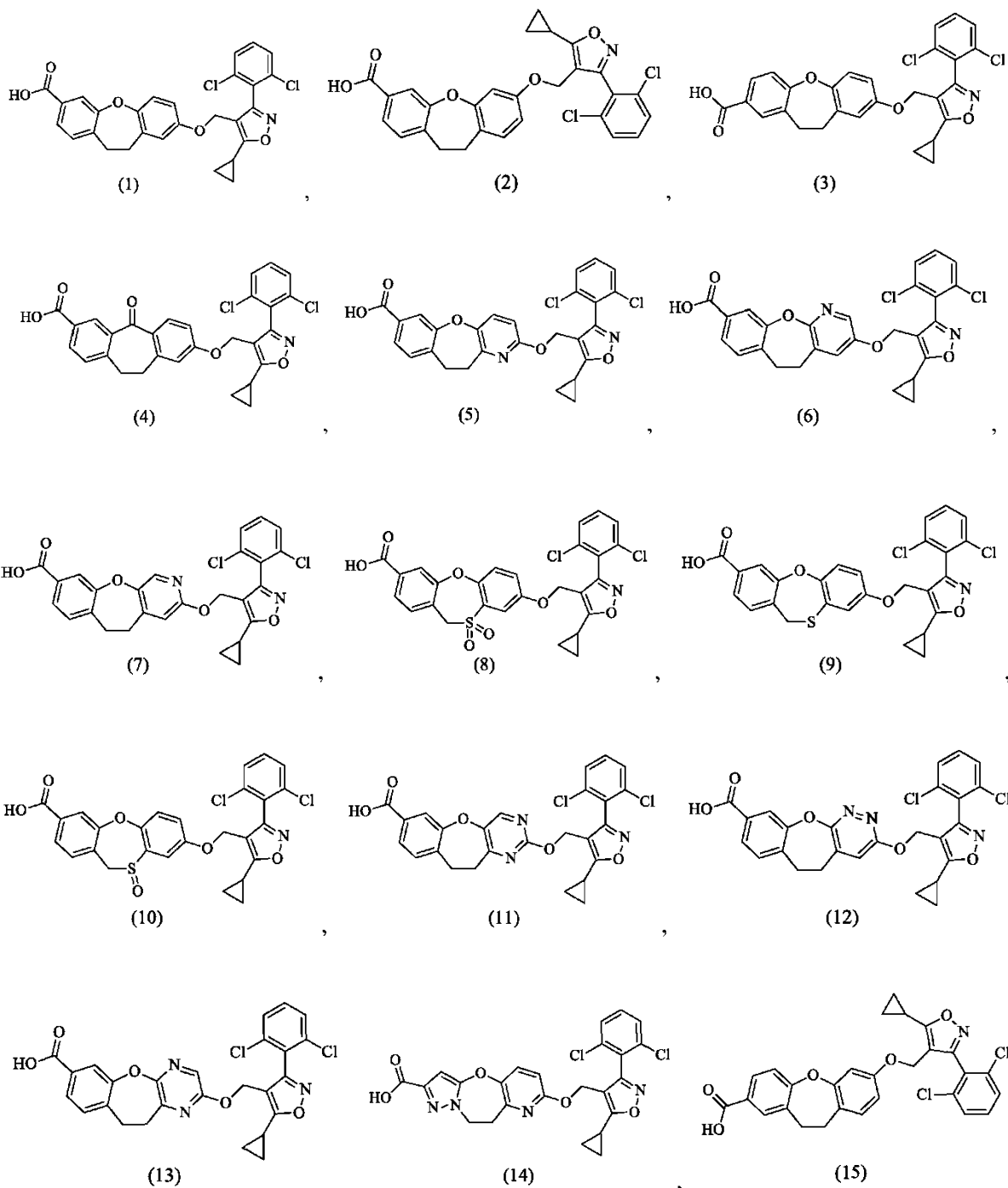
- 35 cada R¹ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *tert*-butiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, ciclopropilo, oxiranilo, fenilo, naftilo, oxazolilo, pirazolilo o tiazolilo y R² es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *tert*-butiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, metoximetilo, isopropoximetilo, *tert*-butoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxiranilo o pirrolidinilo.

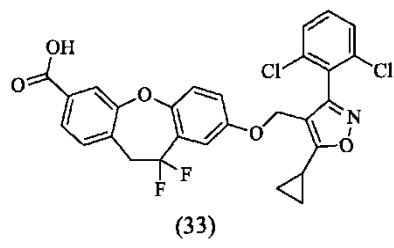
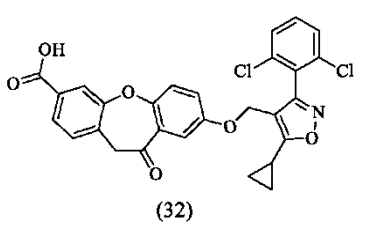
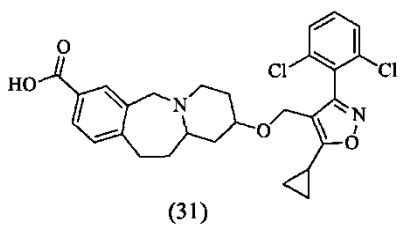
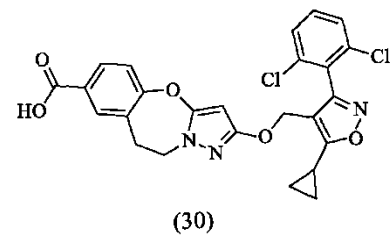
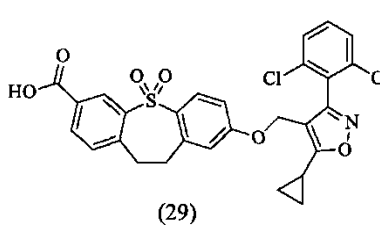
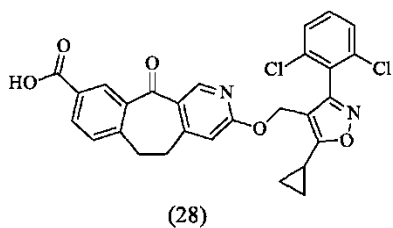
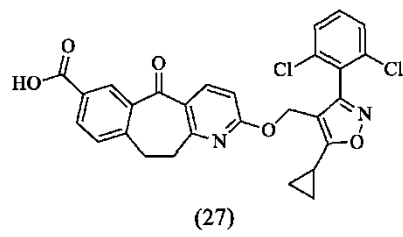
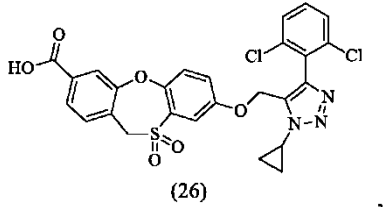
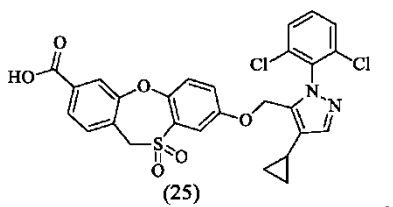
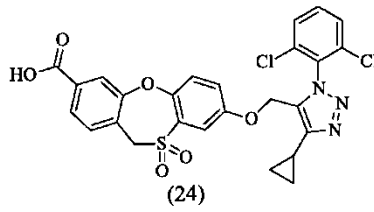
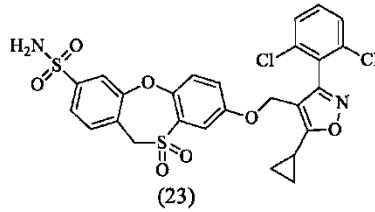
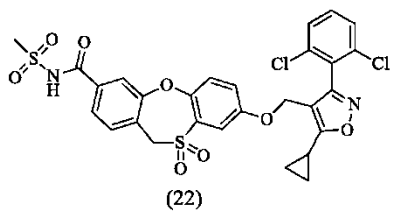
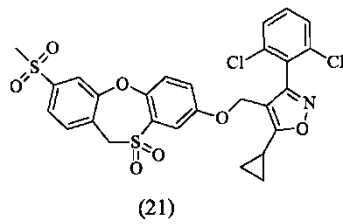
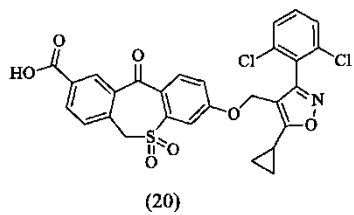
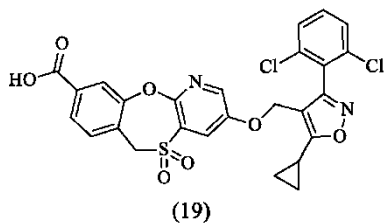
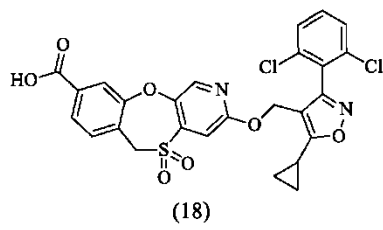
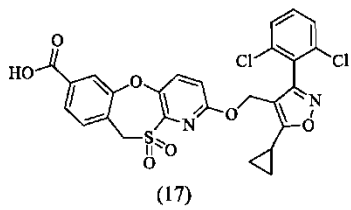
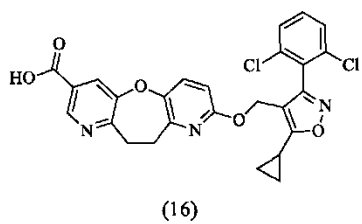
- 40 En algunas realizaciones,

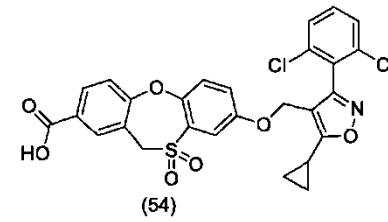
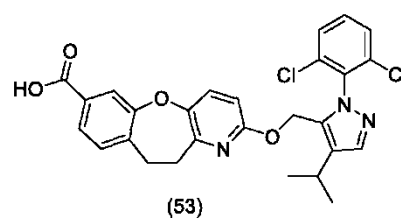
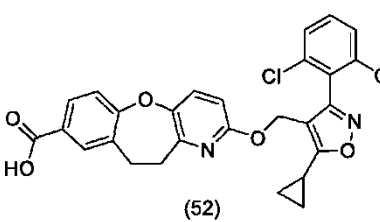
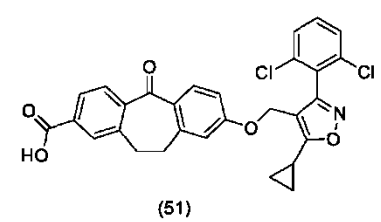
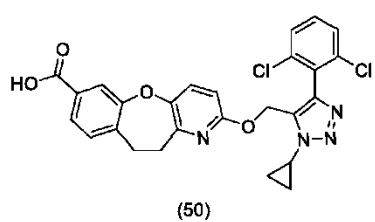
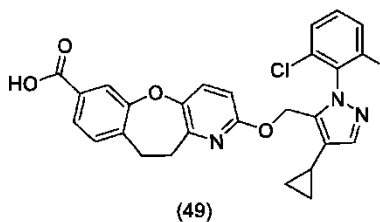
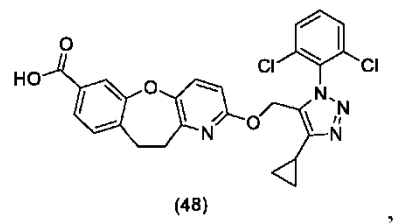
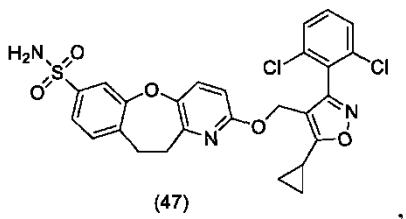
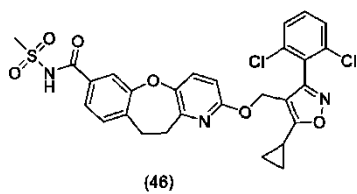
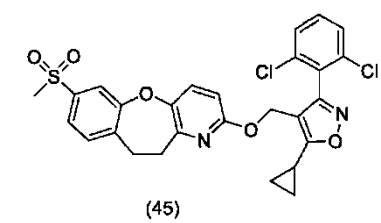
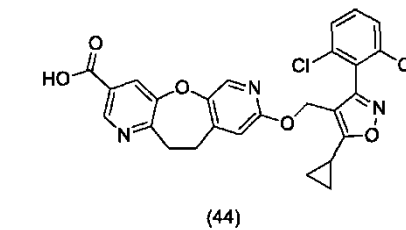
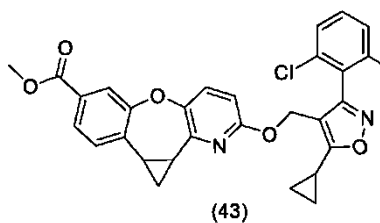
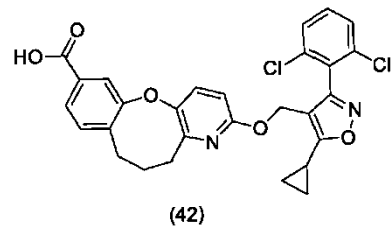
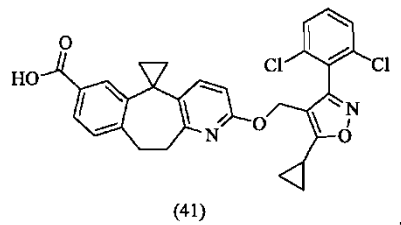
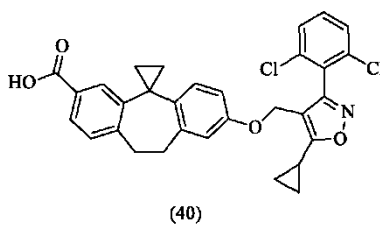
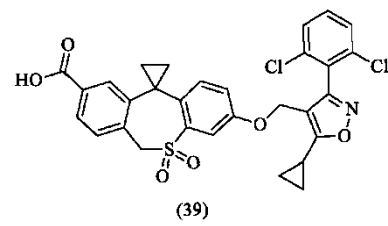
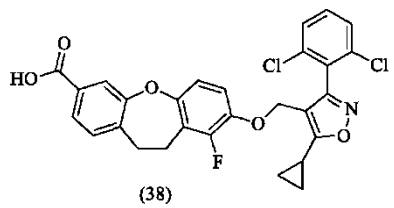
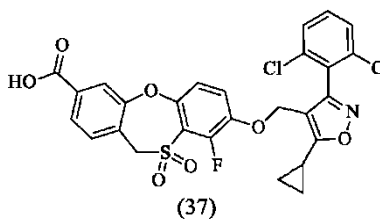
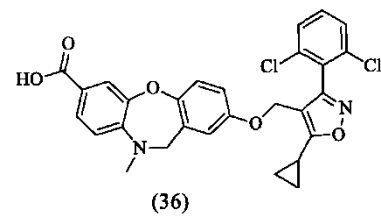
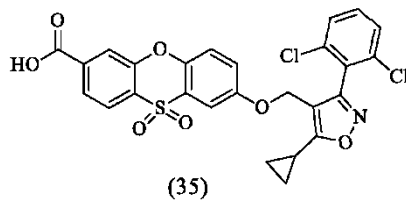
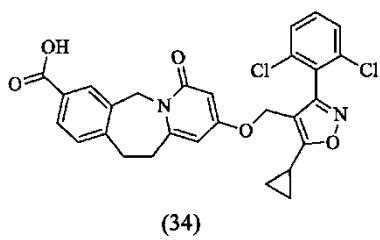
R⁸ es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, oxo (=O), alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -COOH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-fenilo, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-S(=O)₂OH, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-C(=O)OH, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)₂, ciano, triazolilo o tetrazolilo.

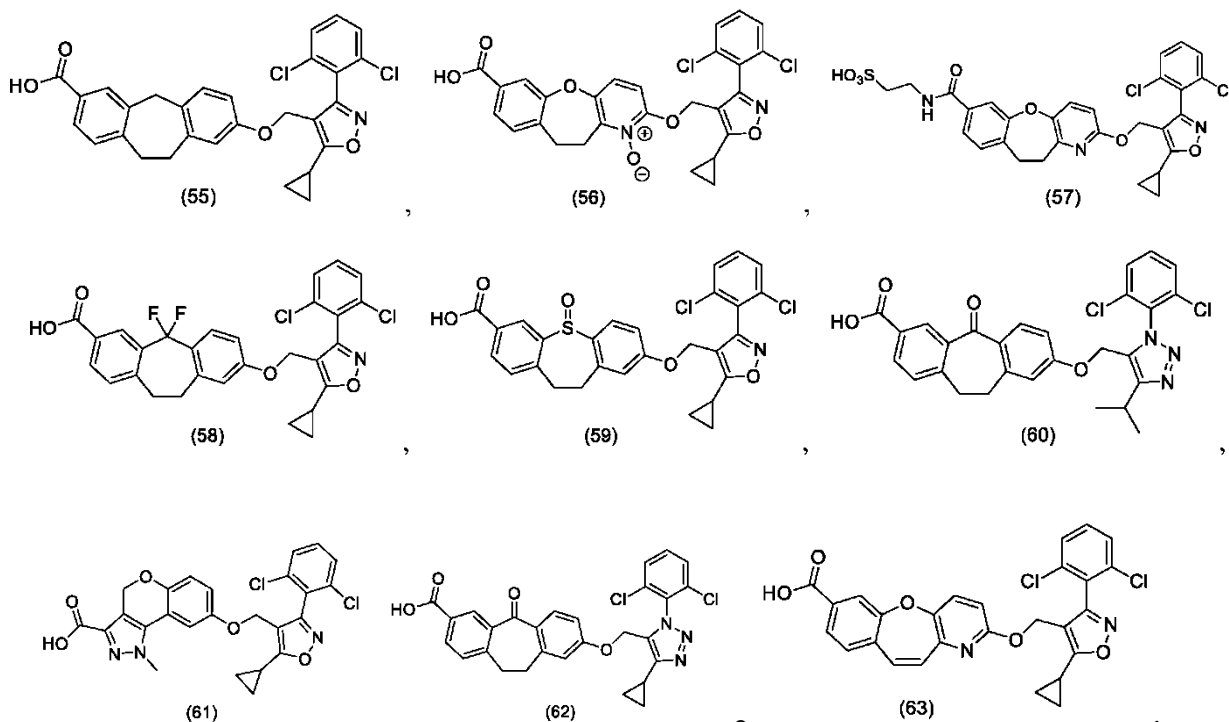
5

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona el compuesto que tiene una de las estructuras siguientes o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, un hidrato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero sin limitación:









5

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d), (IV) o (V) divulgada en el presente documento o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

10

En un aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d), (IV) o (V) divulgado en el presente documento o la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR.

15

En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por el FXR es una enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, una enfermedad relacionada con dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad hiperproliferativa, fibrosis, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad hepatobiliar relacionada.

20

En algunas realizaciones, la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular comprende aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunción sexual, ictus o trombosis.

25

En algunas realizaciones, la obesidad y el síndrome metabólico comprenden resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, nivel en sangre elevado de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, anemia aguda, neutropenia, dislipidemia, diabetes tipo II, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o la combinación de trastornos por diabetes y un IMC anormalmente alto.

30

En algunas realizaciones, la enfermedad hiperproliferativa comprende carcinoma hepatocelular, adenomatoso, poliposis, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de membrana, cáncer de esófago de Barrett y otras formas de enfermedad del tracto gastrointestinal o tumor hepático.

35

En algunas realizaciones, la fibrosis, enfermedad inflamatoria y enfermedad hepatobiliar relacionada comprende enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colestasis, fibrosis del hígado, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), fibrosis quística, lesión del conducto biliar inducida por fármacos, cirrosis hepática, hepatitis B, enfermedad sebácea, cirrosis hepática provocada por el alcohol, obstrucción biliar, coledolitiasis, colitis, ictericia en recién nacidos, prevención de enfermedad relacionada con riboflavina o sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

40

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para prevenir, controlar, tratar o disminuir la enfermedad fibrótica de tejido u órgano mediada por el FXR que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención al paciente.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR que comprende administrar una dosis eficaz farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención al paciente.

5 En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso de la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) o (V) divulgado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR en un paciente.

10 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) o (V) divulgado en el presente documento o la composición farmacéutica del mismo para prevenir o tratar una enfermedad humana o animal mediada por el FXR que comprende administrar una cantidad eficaz farmacéuticamente aceptable de los compuestos o la composición farmacéutica al ser humano o animal.

15 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para preparar, separar o purificar el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) o (V).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, PREPARACIONES, ADMINISTRACIÓN y USOS DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

20 En otro aspecto, las características de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) o (V), los compuestos enumerados en la presente invención o los compuestos de las realizaciones 1-35 y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones de la presente invención es eficaz y detectable para tratar o reducir la enfermedad mediada por el FXR en los pacientes.

También se apreciará que los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en forma libre o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivados que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en el presente documento o un residuo del mismo.

30 Tal como se describe anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden además un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Tal como se describe en las referencias siguientes: En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York y divulga diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como por producir cualquier efecto biológico indeseable o interactuar de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

35 El compuesto de la presente invención se puede combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas habituales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas de dosificación orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicol, aceites, alcoholes, fragancias, agentes de corrosión, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos 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 cápsulas blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas.

40 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, vehículos 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, variar y puede estar 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 dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverizadas.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante (tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina); excipientes (tal 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 de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido (tal como un aceite graso).

Pueden estar presentes otros materiales diversos 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 un elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo o propilparabeno como conservantes, un colorante y un aromatizante (tal como sabor a cereza o naranja).

Se contempla también que las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por vía parenteral. Se pueden preparar soluciones o suspensiones de estos compuestos activos mezclados de manera adecuada con un tensioactivo (por ejemplo, hidroxil-propilcelulosa) en agua. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea. 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 contenga, 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, se pueden emplear la oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas 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 terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad que se va a tratar o su gravedad. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

Cuando se tratan o previenen afecciones mediadas por el FXR las cuales están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal animal, administrados preferentemente en forma de una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano de 70 kg, la dosis diaria total será habitualmente de aproximadamente 7,0 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Esta dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos para su uso eficaz para prevenir, controlar, tratar o aliviar una enfermedad mediada por el FXR, en particular eficaz en el tratamiento del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), obesidad, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, colestasis intrahepática crónica, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), lesión del conducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis, hepatitis B, esteatosis, cirrosis hepática provocada por el alcohol, fibrosis quística, obstrucción biliar, enfermedad de cálculos biliares, fibrosis del hígado, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes tipo II, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), colitis, ictericia en recién nacidos, prevención de enfermedad relacionada con riboflavina, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo, trombosis, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, tumor gastrointestinal y tumor hepático.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

En general, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar por los métodos descritos en el presente documento, en el que los sustituyentes son como se definen para la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) o (V) anterior, salvo cuando se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar diversos compuestos diferentes divulgados en el presente documento y se considera que los métodos alternativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento están incluidos dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar de manera satisfactoria mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. De manera alternativa, se reconocerá que las condiciones de reacción conocidas o la reacción divulgada en la presente invención tiene aplicabilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

En los ejemplos descritos a continuación, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company y se usaron sin purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Se obtuvieron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter mediante reflujo del disolvente con sodio. Se obtuvieron CH_2Cl_2 anhidro y CHCl_3 mediante reflujo del disolvente con CaH_2 . EtOAc, PE, hexano, DMAC y DMF se trataron con Na_2SO_4 anhidro antes de su uso.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros y los matraces de reacción habitualmente se equiparon con un septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El recipiente de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna sobre gel de sílice. El gel de sílice (malla de 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de la RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker de 400 MHz o 600 MHz usando CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o d_6 -acetona como soluciones (indicadas en ppm) y usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como el patrón de referencia. Para picos múltiples, se usan las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), c (cuartete), dt (doblete de tripletes), tt (triplete de tripletes), dddd (doblete de doblete de doblete de dobletes), cd (cuartete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dc (doblete de cuartetos), ddt (doblete de doblete de tripletes), tdd (triplete de doblete de dobletes), dtd (doblete de triplete de dobletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hertz (Hz).

Los datos del espectro de masas (MS) de baja resolución se determinaron por un espectrómetro Agilent 6320 Series LC-MS equipado con una bomba binaria G1312A y un TCC G1316A (la columna se hizo funcionar a 30 °C). En el análisis se aplicaron un automuestreador G1329A y un detector G1315B DAD y en el espectrómetro LC-MS se usó una fuente ESI.

Los datos del espectro de masas (MS) de baja resolución se determinaron por un espectrómetro Agilent 6120 Series LC-MS equipado con una bomba cuaternaria G1311A y un G1316A TCC (la columna se hizo funcionar a 30 °C). En el análisis se aplicaron un automuestreador G1329A y un detector G1315D DAD y se usó una fuente ESI en el espectrómetro LC-MS.

Ambos espectrómetros LC-MS se equiparon con una columna de 5 μm Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm. El volumen de inyección se decidió mediante la concentración de la muestra. El caudal fue de 0,6 ml/min. Los picos de la HPLC se registraron mediante longitudes de onda de UV-Vis a 210 nm y 254 nm. La fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (fase A) y ácido fórmico al 0,1 % en agua ultrapura (fase B). Las condiciones de la elución en gradiente se muestran en la tabla 1:

Tabla 1: Condición de gradiente de la fase móvil en el análisis del espectro de masas de baja resolución

Tiempo (min)	A (CH_3CN , HCOOH al 0,1 %)	B (H_2O , HCOOH al 0,1 %)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6,1	100 - 5	0 - 95
6,1 - 8	5	95

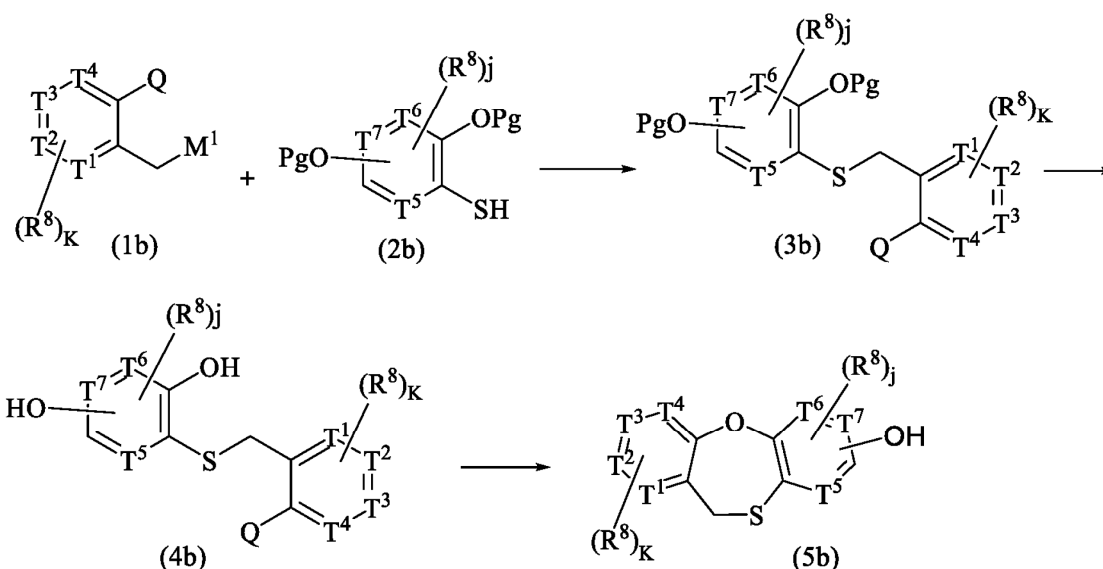
Las purzas de los compuestos se evaluaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Agilent 1100 Series con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, del 5 al 95 % de (ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O). La columna se hizo funcionar a 40 °C.

A lo largo de la memoria descriptiva se usan las abreviaturas siguientes:

CDCl ₃	cloroformo-d
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
CD ₃ OD	alcohol metílico-d ₄
CH ₃ OH, MeOH	metanol
THF	tetrahidrofurano
DCM, CH ₂ Cl ₂	diclorometano
AE, EtOAc	acetato de etilo
PE	éter de petróleo
Pd/C, Pd-C	paladio sobre carbono activado
g	gramo
H ₂ O	agua
mol	mol
mmol	milimol
ml	mililitro
h	hora, horas

10 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

Esquema 1



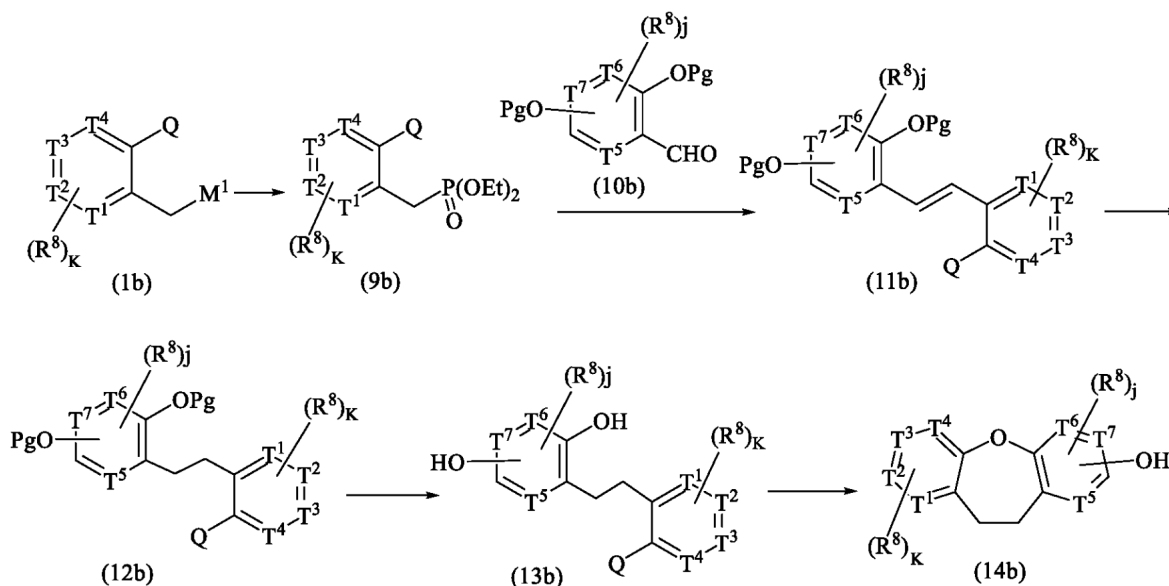
Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Q es halógeno; M¹ es un grupo saliente; Pg es un grupo protector descrito en el presente documento; R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

La reacción de sustitución del compuesto (1b) con el compuesto (2b) puede proporcionar el compuesto (3b) en una condición alcalina. Los grupos salientes representados por M¹ incluyen, pero sin limitación, halógeno, metanosulfoniloxi, p-metil fenilsulfoniloxi y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico y similares. La reacción se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

El grupo protector de hidroxilo del compuesto (3b) se puede eliminar para proporcionar el compuesto (4b) y el método de eliminación del grupo protector de hidroxilo se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

- 5 Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (4b) se puede convertir en el compuesto (5b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

Esquema 2



10

Q es un halógeno; M^1 es un grupo saliente; cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Pg es a grupo protector; R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 y T^7 son como se definen en el presente documento.

- 15 El compuesto (1b) puede reaccionar con trietilfosfito para dar el compuesto (9b) en una condición libre de disolvente o en un disolvente inerte para la reacción.

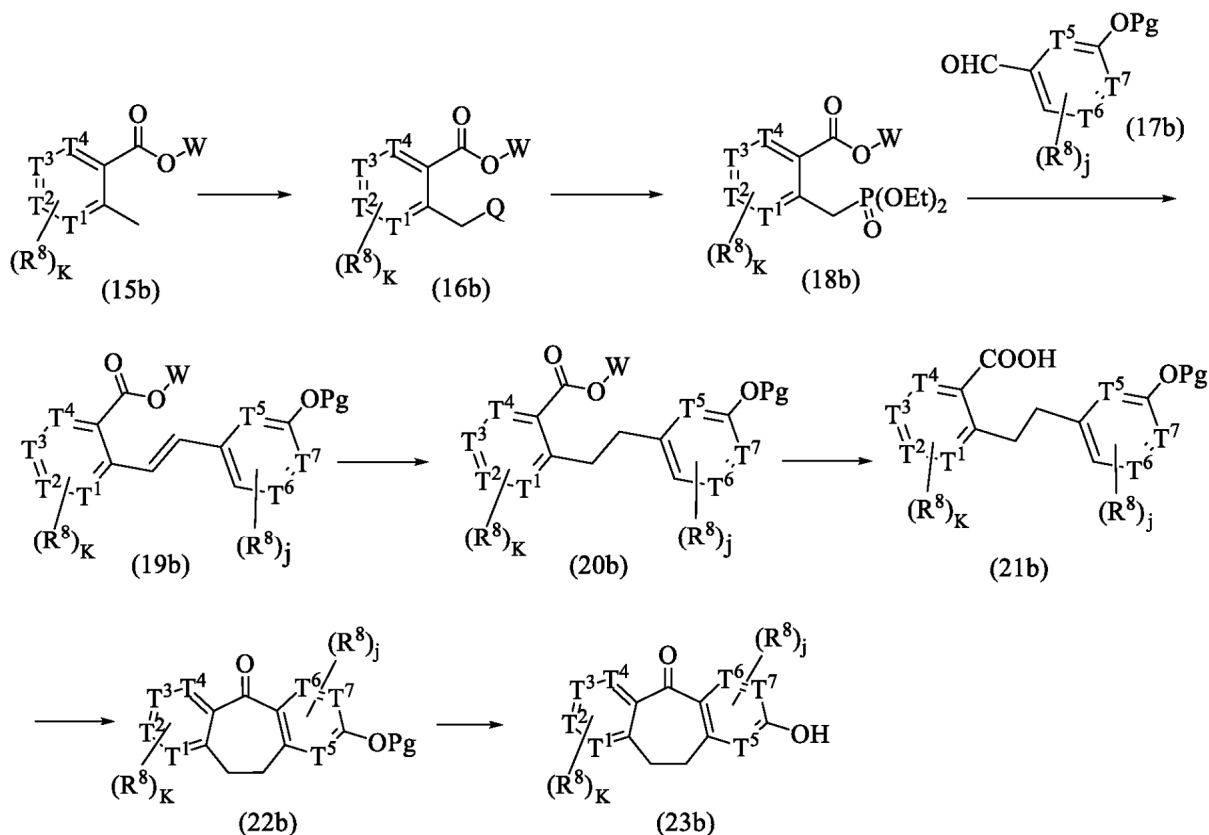
- 20 La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto (9b) con el compuesto (10b) puede proporcionar el compuesto (11b). En la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de una base (la base puede ser, pero sin limitación, hidruro sódico, *t*-butóxido de potasio, etc.) en un disolvente. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación tetrahidrofurano y similares.

- 25 El compuesto (11b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (12b) en presencia de un agente reductor en una condición alcalina. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, *p*-metil bencenosulfonohidrazida y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación acetato sódico y similares. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto y similares.

- 30 El compuesto (12b) se puede convertir en el compuesto (13b) eliminando los grupos protectores de hidroxilo y el método de eliminación del grupo protector de hidroxilo se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

- 35 Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (13b) se puede convertir en el compuesto (14b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

Esquema 3



Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Q es halógeno; W es alquilo; Pg es a grupo protector; R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

5

Mediante la reacción del radical libre, el compuesto (15b) se puede convertir en el compuesto (16b). En la reacción, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un reactivo de halogenación (Los reactivos de halogenación pueden ser, pero sin limitación, *N*-bromosuccinimida, etc.) y un iniciador del radical libre (el iniciador del radical libre puede ser, pero sin limitación, peróxido de benzilo, etc.) en un disolvente. Preferentemente, la reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetraclorometano y similares.

10

El compuesto (16b) puede reaccionar con trietilfosfito para dar el compuesto (18b) en una condición libre de disolvente o en un disolvente inerte para la reacción.

15

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto (17b) con el compuesto (18b) puede proporcionar el compuesto (19b). En la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de una base (la base incluye, pero sin limitación, hidruro sódico, *t*-butóxido de potasio, etc.) en un disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y similares.

20

El compuesto (19b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (20b) en presencia de un agente reductor en una condición alcalina. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, *p*-metil benzenosulfonohidrazida y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, acetato de sodio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto y similares.

25

Mediante reacción de hidrólisis, el compuesto (20b) se puede convertir en el compuesto (21b) y la reacción de hidrólisis se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

30

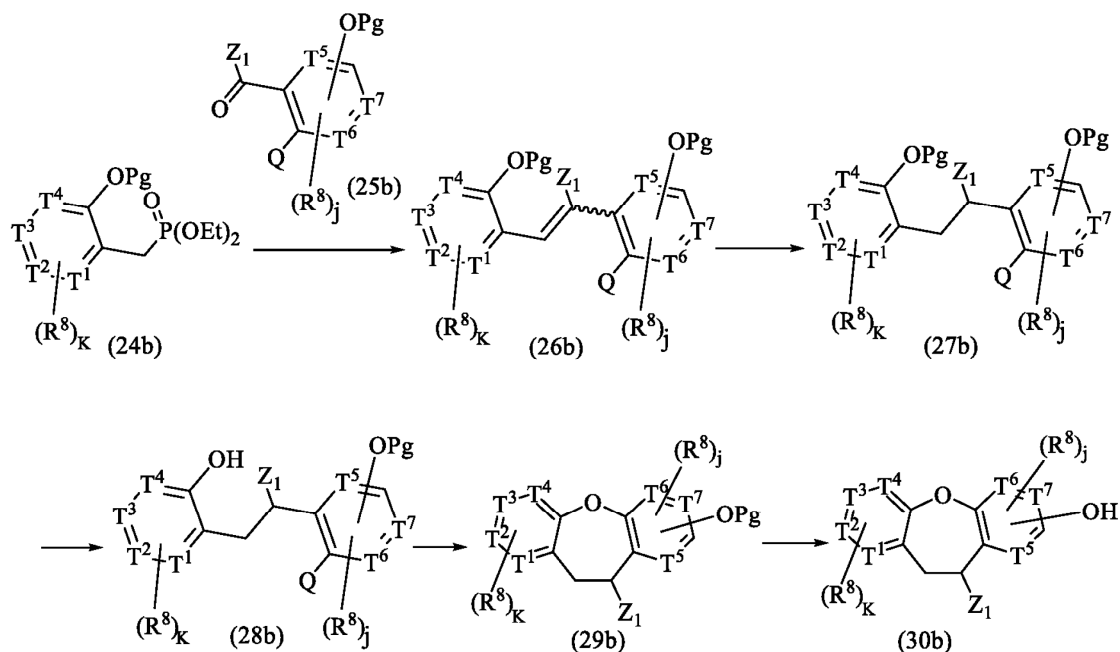
Mediante la reacción de Friedel-Crafts en presencia de un ácido de Lewis, el derivado reactivo del compuesto (21b) se puede convertir en el compuesto (22b). El derivado reactivo puede ser, pero sin limitación: el haluro del ácido derivado del compuesto (21b) haciendo reaccionar con un agente de halogenación (incluyendo pero sin limitación cloruro de oxalilo, etc.) y similares. Los ácidos de Lewis incluyen, pero sin limitación, aluminio cloruro y similares. La

reacción se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

El compuesto (22b) se puede convertir en el compuesto (23b) eliminando el grupo protector de hidroxi y la eliminación de los grupos protectores de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

5

Esquema 4



Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Q es halógeno; Z¹ es H o alquilo; Pg es a grupo protector; R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

10

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto (24b) con el compuesto (25b) puede proporcionar el compuesto (26b). En la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico, t-butoxido de potasio, etc.) en un disolvente. La reacción se puede realizar preferentemente en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y similares.

15

El compuesto (26b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (27b) en presencia de un agente reductor en una condición alcalina. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, p-metil bencenosulfonohidrazida y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, acetato de sodio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto y similares.

20

E grupo protector de hidroxi del compuesto (27b) se puede eliminar para proporcionar el compuesto (28b). La eliminación del grupo protector de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

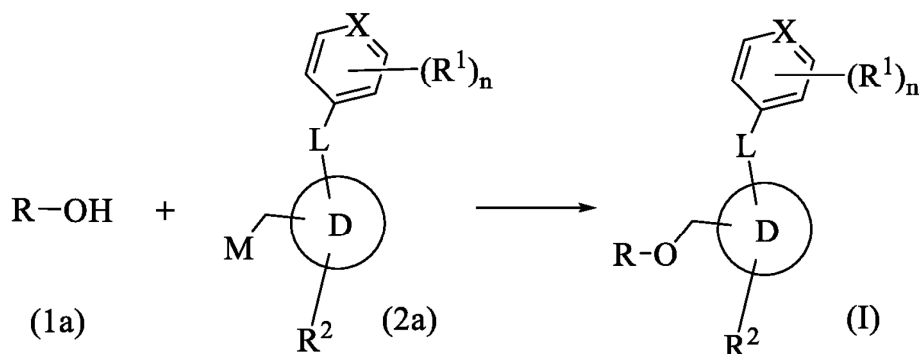
25

Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (28b) se puede convertir en el compuesto (29b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación, yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, N,N-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

30

E grupo protector de hidroxi del compuesto (29b) se puede eliminar para proporcionar el compuesto (30b). La eliminación del grupo protector de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

Esquema 5



D, X, R¹, R², L, n y R son como se definen en el presente documento; M es hidroxilo o un grupo saliente.

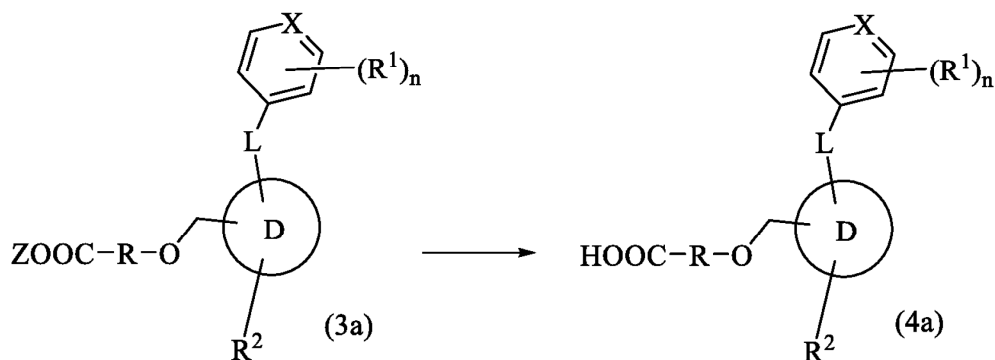
- 5 La síntesis del compuesto (2a) se puede referir a la patente WO2011020615 (páginas 22-111) o Bioorg Med Chem Lett. 15 de enero de 2015; 25 (2): 280-4.

10 Cuando M es hidroxilo, la reacción de Mitsunobu del compuesto (1a) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto de fórmula (I). En la reacción de Mitsunobu, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un compuesto azodicarbonilo (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, etc.) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina) en un disolvente. Preferentemente, la reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tolueno y similares.

15 Cuando M es un grupo saliente, la reacción de sustitución del compuesto (1a) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base. Los grupos salientes representados por M incluyen, pero sin limitación, halógeno, metanosulfonilo, p-metil fenilsulfonilo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida y similares.

20

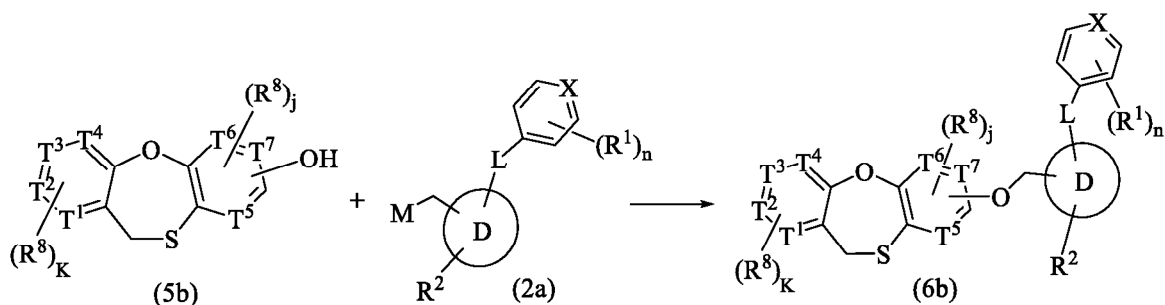
Esquema 6



D, X, R¹, R², L, n y R son como se definen en el presente documento. Z es alquilo.

- 25 Mediante reacción de hidrólisis, el compuesto (3a) se puede convertir en el compuesto (4a). La reacción de hidrólisis se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

Esquema 7



Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; M es hidroxilo o un grupo saliente; D, X, R¹, R², R⁸, L, n, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

5

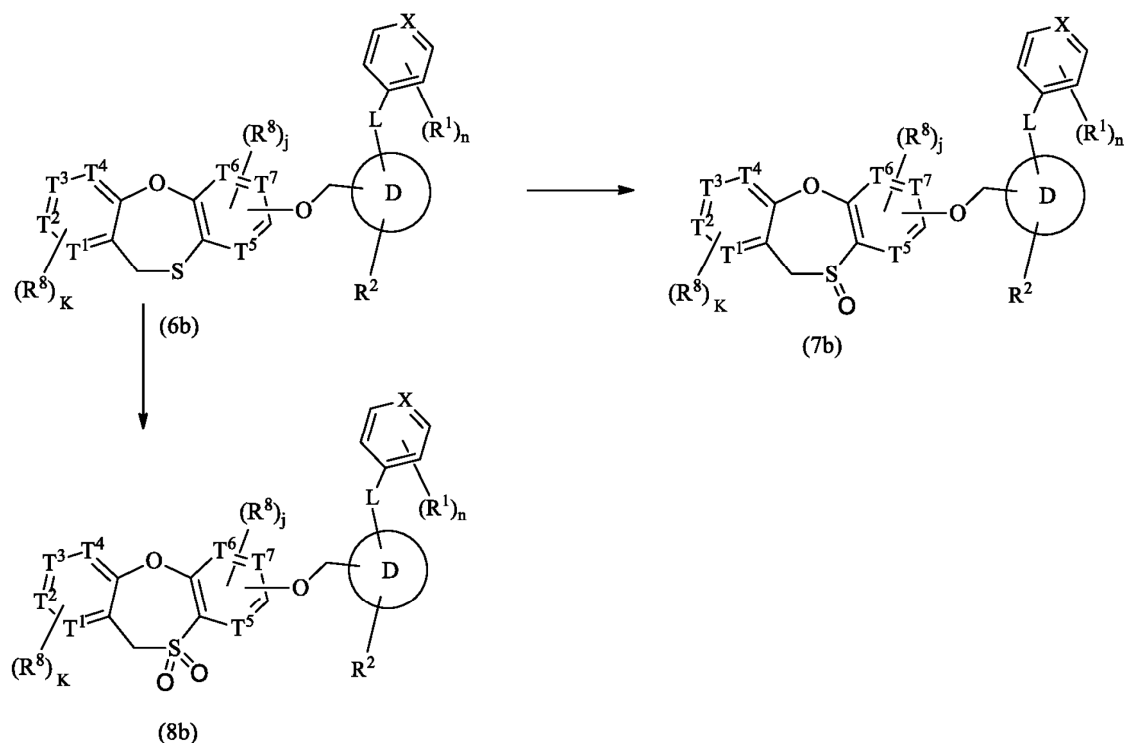
Cuando M es hidroxilo, la reacción de Mitsunobu del compuesto (5b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (6b). En la reacción de Mitsunobu, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un compuesto azodicarbonilo (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina) en un disolvente. Preferentemente, la reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tolueno y similares.

10

Cuando M es un grupo saliente, la reacción de sustitución del compuesto (5b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (6b) en presencia de una base. Los grupos salientes representados por M incluyen, pero sin limitación, halógeno, metanosulfonilo, p-metil fenilsulfonilo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

15

Esquema 8



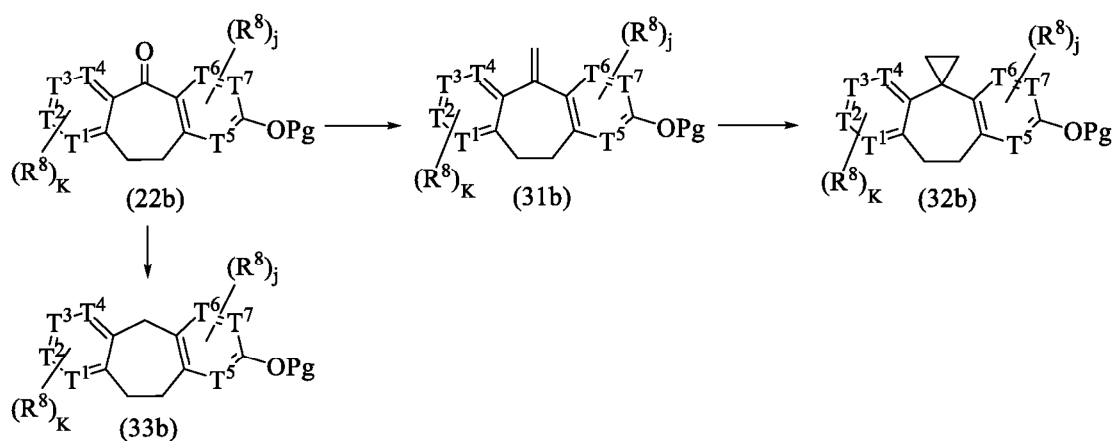
20

Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; D, X, R¹, R², R⁸, L, n, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

El compuesto (6b) se puede oxidar para dar el compuesto (7b) en presencia de un oxidante. Los oxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido m-cloroperbenzoico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

- 5 El compuesto (6b) se puede oxidar para dar el compuesto (8b) en presencia de un oxidante. Los oxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido m-cloroperbenzoico y similares. La reacción se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

Esquema 9

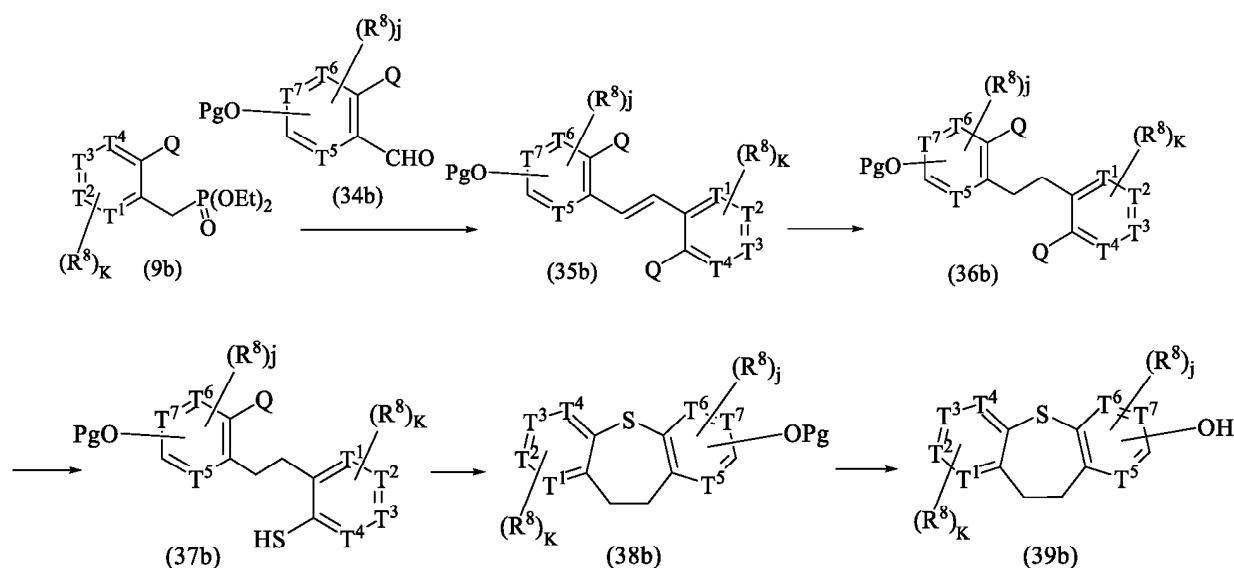


10

Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Pg es a grupo protector; R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 y T^7 son como se definen en el presente documento.

- 15 Mediante la reacción de adición-eliminación, el compuesto (22b) se puede convertir en el compuesto (31b). Los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un reactivo de Grignard de metilo (que puede ser, pero sin limitación, bromuro, magnesio, etc.) en el disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y similares.
- 20 Mediante la reacción de cicloadición, el compuesto (31b) se puede convertir en el compuesto (32b). Los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de dietil cinc, yoduro de metileno y ácido (los ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético, etc.) en el disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.
- 25 El compuesto (22b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (33b). Los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un agente reductor (que puede ser, pero sin limitación, trietilsilano, etc.) en el disolvente. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético y similares.

Esquema 10



cada Q es independientemente halógeno; cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Pg es a grupo protector; R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

5

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto (9b) con el compuesto (34b) puede proporcionar el compuesto (35b). En la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de una base (la base puede ser, pero sin limitación, hidruro sódico, *t*-butóxido de potasio, etc.) en un disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y similares.

10

El compuesto (35b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (36b) en presencia de un agente reductor en una condición alcalina. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, *p*-metil bencenosulfonohidrazida y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, acetato de sodio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto y similares.

15

Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador en una condición alcalina, el compuesto (36b) se puede convertir en el intermedio de azufre enlazador. El intermedio de azufre enlazador se puede reducir para proporcionar el compuesto (37b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación yoduro cuproso y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico y similares. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, borohidruro de sodio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

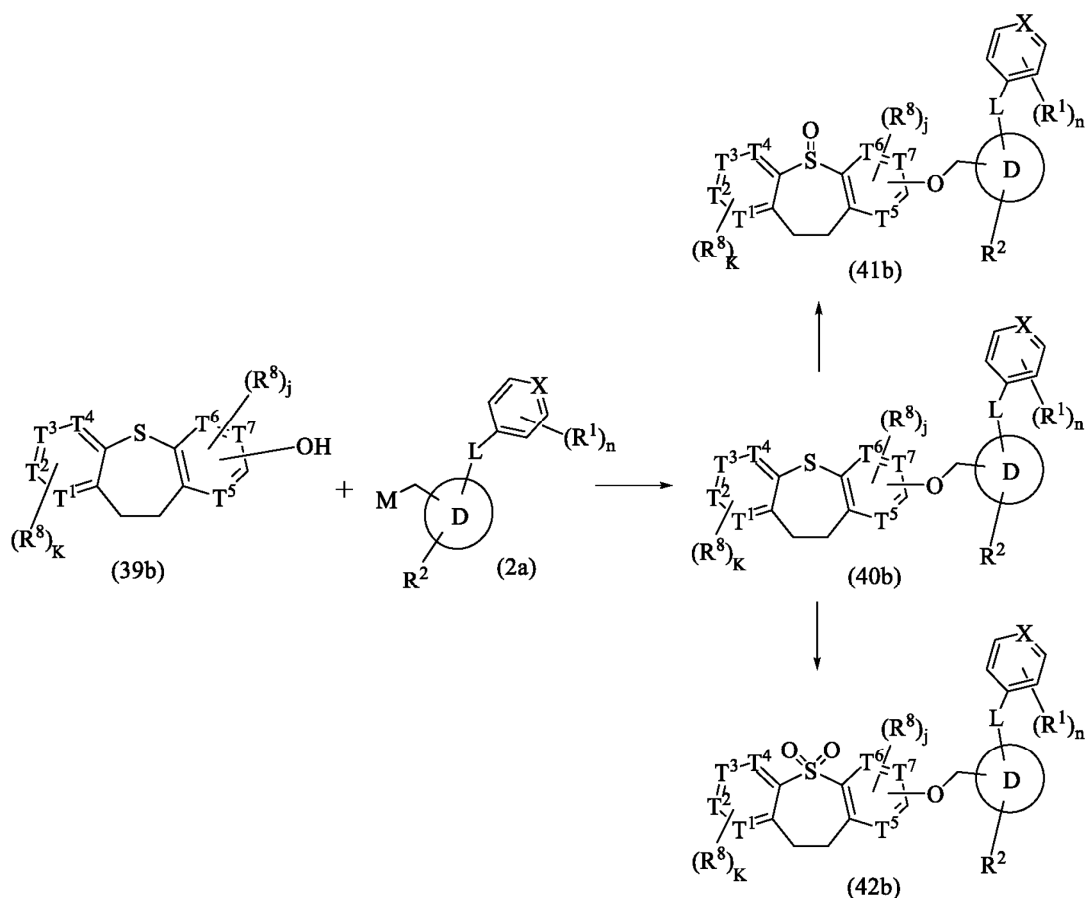
20

Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (37b) se puede convertir en el compuesto (38b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

30

El compuesto (38b) se puede convertir en el compuesto (39b) eliminando los grupos protectores de hidroxilo y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

Esquema 11



Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; M es hidroxilo o un grupo saliente; D, X, R¹, R², R⁸, L, n, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

5

Cuando M es hidroxilo, la reacción de Mitsunobu del compuesto (39b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (40b). En la reacción de Mitsunobu, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un compuesto azodicarbonilo (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina) en un disolvente. La reacción se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tolueno y similares.

10

Cuando M es un grupo saliente, la reacción de sustitución del compuesto (39b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (40b) en presencia de una base. Los grupos salientes representados por M incluyen, pero sin limitación, halógeno, metanosulfonilo, p-metil fenilsulfonilo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

15

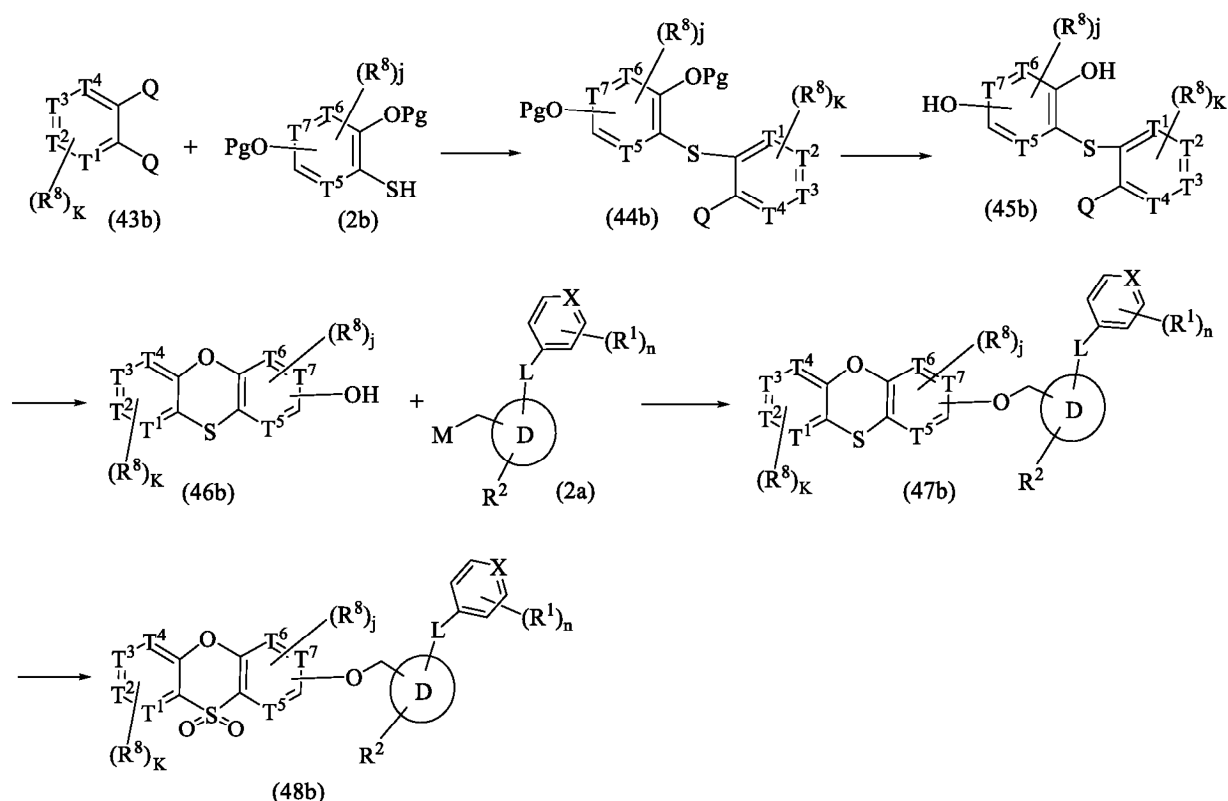
El compuesto (40b) se puede oxidar para dar el compuesto (41b) en presencia de un oxidante. Los oxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido m-cloroperbenzoico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

20

El compuesto (40b) se puede oxidar para dar el compuesto (42b) en presencia de un oxidante. Los oxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido m-cloroperbenzoico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

25

Esquema 12



Cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; cada Q es independientemente halógeno; M es hidroxilo o un grupo saliente; Pg es a grupo protector; R⁸, R¹, R², n, L, D, X, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

La reacción de acoplamiento del compuesto (43b) con el compuesto (2b) puede proporcionar el compuesto (44b) en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina. Los catalizadores incluyen, pero sin limitación yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación L-prolina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, etilenglicol dimetil éter y similares.

El compuesto (44b) se puede convertir en el compuesto (45b) eliminando los grupos protectores de hidroxilo y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (45b) se puede convertir en el compuesto (46b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación, yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

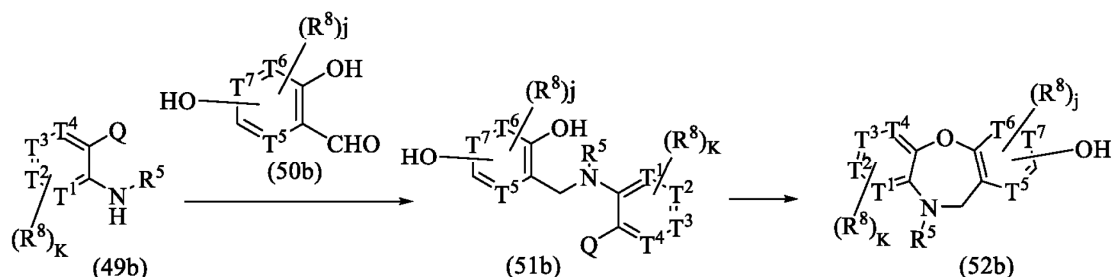
Cuando M es hidroxilo, la reacción de Mitsunobu del compuesto (46b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (47b). En la reacción de Mitsunobu, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un compuesto azodicarbonilo (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina) en un disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, tolueno y similares.

Cuando M es un grupo saliente, la reacción de sustitución del compuesto (46b) con el compuesto (2a) puede proporcionar el compuesto (47b) en presencia de una base. Los grupos salientes representados por M incluyen, pero sin limitación, halógeno, metanosulfonilo, p-metil fenilsulfonilo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida y similares.

El compuesto (47b) se puede oxidar para dar el compuesto (48b) en presencia de un oxidante. Los oxidantes

incluyen, pero sin limitación, ácido *m*-cloroperbenzoico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

Esquema 13

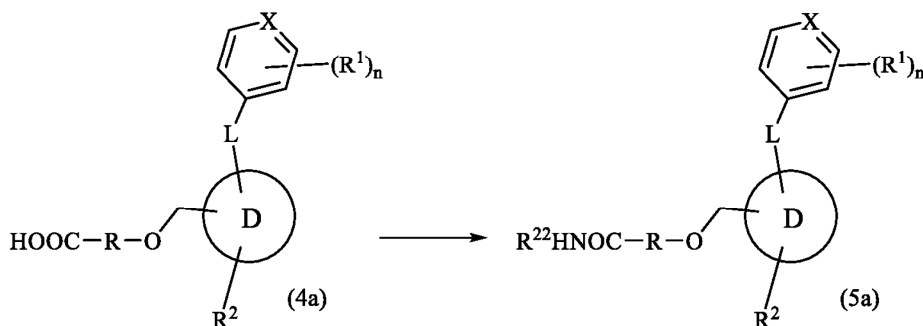


5 Q es halógeno; cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Pg es a grupo protector; R⁵, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

10 La aminación reductora del compuesto (49b) con el compuesto (50b) puede proporcionar el compuesto (51b) en presencia de un agente reductor en una condición ácida o neutra. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, borohidruro de sodio y similares. Los ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido acético y similares. El disolvente incluye, pero sin limitación metanol y similares.

15 Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (51b) se puede convertir en el compuesto (52b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación, yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

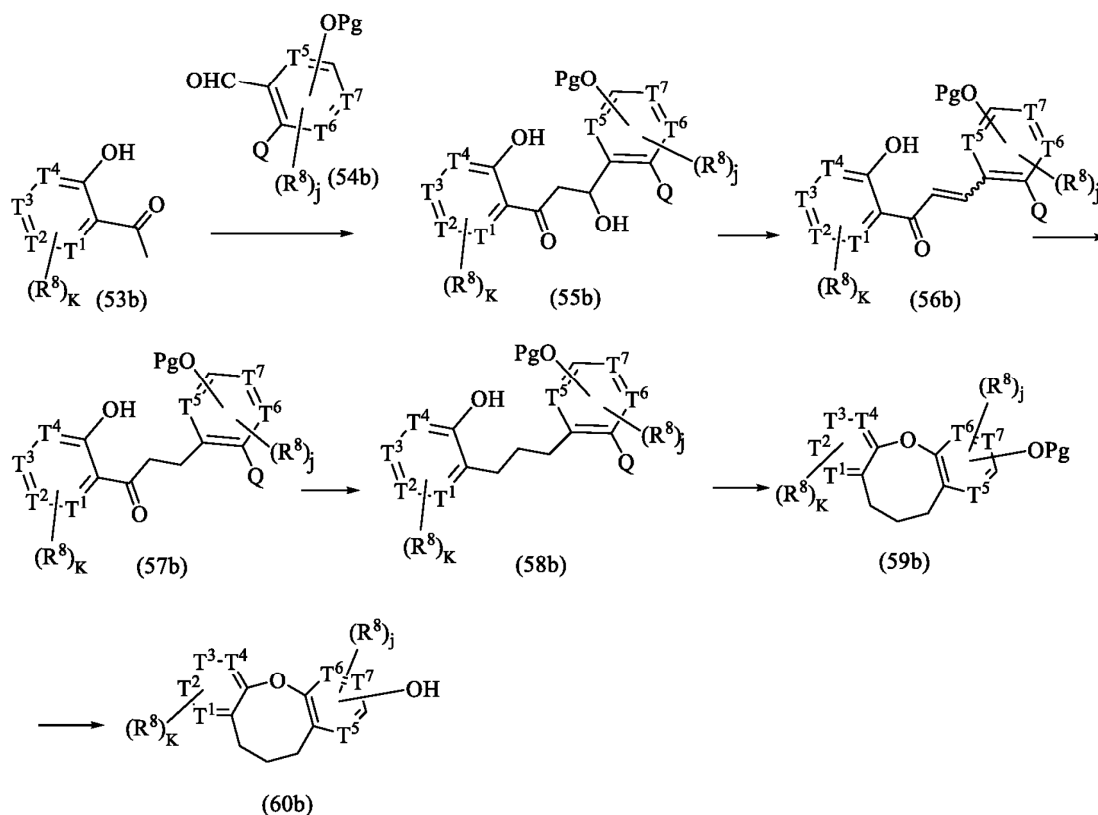
Esquema 14



20 R²² es H, R¹⁷, -L³-S(=O)₂OR¹⁵, -L¹-C(=O)OR¹⁵ o -L¹-S(=O)R¹⁶; D, L, X, R¹, R², R, L¹, L³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, n y t son como se definen en el presente documento.

25 La condensación del compuesto (4a) con R²²NH₂ puede proporcionar el compuesto (5a). En la condensación, los materiales de reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il) -*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, etc.) y una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc.) en el disolvente. Se puede preferir que la reacción se realice en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida y similares.

Esquema 15



cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Q es halógeno; Pg es a grupo protector; R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶ y T⁷ son como se definen en el presente documento.

5

La reacción de adición Aldol del compuesto (53b) con el compuesto (54b) puede proporcionar el compuesto (55b). En la reacción de adición Aldol, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar en presencia de una base (por ejemplo, metóxido sódico, etc.) en un disolvente. Preferentemente, la reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol y similares.

10

La reacción de eliminación del compuesto (55b) puede proporcionar el compuesto (56b). En la reacción de eliminación, los materiales de partida de la reacción se pueden hacer reaccionar con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, etc.) en un disolvente. Preferentemente, la reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, diclorometano y similares.

15

El compuesto (56b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (57b) en presencia de un agente reductor en una condición alcalina. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, p-metil benzenosulfonohidrazida y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación acetato sódico y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto y similares.

20

El compuesto (57b) se puede reducir para proporcionar el compuesto (58b) en presencia de un agente reductor en una condición ácida. Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, trietilsilano y similares. Los ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético y similares.

25

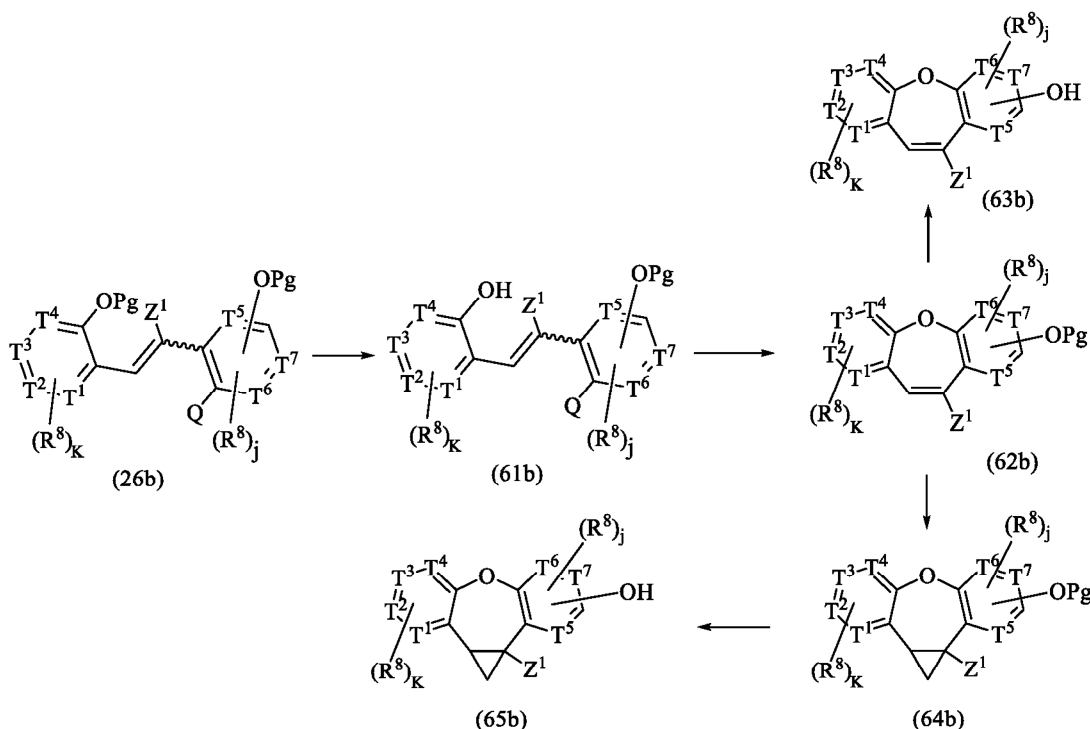
Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (58b) se puede convertir en el compuesto (59b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación, yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, N,N-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

30

El compuesto (59b) se puede convertir en el compuesto (60b) eliminando los grupos protectores de hidroxilo y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

35

Esquema 16



5 cada uno de K y j es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Q es halógeno; Z^1 es H o alquilo; Pg es a grupo protector; $R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6$ y T^7 son como se definen en el presente documento.

10 El compuesto (26b) se puede convertir en el compuesto (61b) eliminando los grupos protectores de hidroxi y la eliminación de los grupos protectores de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

Mediante la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y un ligando en una condición alcalina, el compuesto (61b) se puede convertir en el compuesto (62b). Los catalizadores incluyen, pero sin limitación, yoduro cuproso y similares. Los ligandos incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilglicina y similares. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, 1,4-dioxano y similares.

15 El compuesto (62b) se puede convertir en el compuesto (63b) eliminando los grupos protectores de hidroxi y la eliminación de los grupos protectores de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

La reacción de ciclación del compuesto (62b) con un agente de metilación puede proporcionar el compuesto (64b). Los agentes de metilación incluyen, pero sin limitación, sulfóxido de trimetil yoduro y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, dimetilsulfóxido y similares.

El compuesto (64b) se puede convertir en el compuesto (65b) eliminando los grupos protectores de hidroxi y la eliminación de los grupos protectores de hidroxi se puede referir a "Protective Groups in Organic Synthesis".

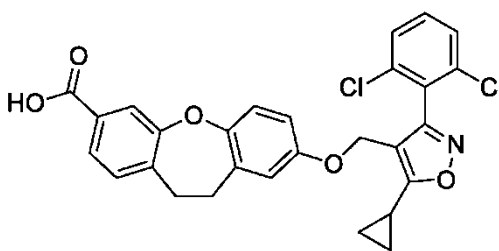
25 Los siguientes ejemplos divulgados en el presente documento se presentan para describir de manera adicional la invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

30 Los siguientes ejemplos 8, 24 y 31 corresponden a realizaciones, que no entran dentro del alcance de la presente invención. Estos ejemplos se consideran por lo tanto como ejemplos comparativos.

Ejemplo 1: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxílico

35



Etapa 1: 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo

5 A una mezcla de 3-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4,0 g, 17,5 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (3,7 g, 21,0 mmol) y peróxido de benzoilo (420 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se inactivó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,61 g, 82 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo

Una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (4,4 g, 14 mmol) en fosfito de trietilo (20 ml) se calentó a 150 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El fosfito de trietilo se eliminó por destilación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,2 g, 100 %).

20

Etapa 3: 4-(2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)estiril)-3-bromobenzoato de metilo

25 A una mezcla de 3-bromo-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo (5,3 g, 15,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (700 mg, 27,5 mmol) en un baño de hielo. Después de la adición, la solución de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,5-bis[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]benzaldehído (5,5 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó después con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,0 g, 69 %).

30

35 Etapa 4: 4-(2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)-3-bromobenzoato de metilo

4-(2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)estiril)-3-bromobenzoato de metilo (6,0 g, 10,4 mmol), acetato sódico (5,1 g, 62,3 mmol) y *p*-toluenosulfonil hidrazida (11,6 g, 62,3 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (5,0 g, 83 %).

40

45 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,25 (s, 6H), 0,13 (s, 6H).

50 Etapa 5: 3-bromo-4-(2,5-dihidroxifenetil)benzoato de metilo

A una solución de 4-(2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)-3-metil-bromobenzoato (5 g, 8,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (34,6 ml, 34,6 mmol, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de dilución con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,7 g, 56 %).

55 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H),

7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (dd, $J = 9,2, 6,7$ Hz, 2H), 2,74 (dd, $J = 9,2, 6,7$ Hz, 2H).

Etapa 6: 8-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxilato de metilo

5 3-bromo-4-(2,5-dihidroxifenetil)benzoato de metilo (100 mg, 0,3 mmol), yoduro cuproso (6 mg, 0,03 mmol), *N,N*-dimetilglicina (9 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (185 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 60 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,15 - 3,11 (m, 4H).

15 **Etapa 7: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxilato de metilo**

8-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,0 mmol), 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (370 mg, 1,2 mmol) (véase la síntesis del compuesto A6e del documento WO2011020615) y fosfato potásico (353 mg, 1,7 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (540 mg, 90 %).

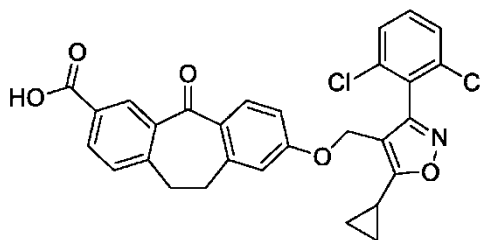
Etapa 8: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxílico

30 A una mezcla de 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-3-carboxilato de metilo (540 mg, 1,0 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (120 mg, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y después se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1 M (8 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 65 %).

35 MS (ESI, ion pos.) m/z : 522,2 [M+H]⁺ y

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,31 - 1,27 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 2H).

Ejemplo 2: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxílico



Etapa 1: 4-(bromometil)isofталato de dimetilo

50 A una mezcla de 4-metilisofталato de dimetilo (7,6 g, 37 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (7,2 g, 40,2 mmol) y peróxido de benzoilo (400 mg, 1,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se inactivó con 80 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,0 g, 29 %).

Etapa 2: 4-((dietoxifosforil)metil)isofталato de dimetilo

Una solución de 4-(bromometil)isofталato de dimetilo (7,0 g, 24,4 mmol) en fosfito de trietilo (15 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El fosfito de trietilo se eliminó por destilación al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,0 g, 95 %).

Etapa 3: 4-(3-metoxiestiril)isofталato de dimetilo

A una mezcla de 4-((dietoxifosforil)metil)isofталato de dimetilo (5,0 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (600 mg, 25 mmol) en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de 3-metoxibenzaldehído (2,0 g, 14,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó después con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,5 g, 31 %).

Etapa 4: 4-(3-metoxifenetil)isofталato de dimetilo

A una mezcla de dimetil 4-(3-metoxiestiril)isofталato de dimetilo (1,5 g, 4,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (200 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g, 93 %).

Etapa 5: ácido 4-(3-metoxifenetil)isofталico

A una solución de 4-(3-metoxifenetil)isofталato de dimetilo (1,4 g, 4,3 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,7 g, 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (40 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 80 %).

MS (ESI, ion neg.) m/z: 299,0 [M-H]⁻.

Etapa 6: ácido 8-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 4-(3-metoxifenetil)isofталico (1,0 g, 3,3 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,84 ml, 9,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El cloruro de oxalilo se eliminó después al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió cloruro de aluminio (1,3 g, 9,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 90 %).

Etapa 7: ácido 8-hidroxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

Se disolvió ácido 8-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (140 mg, 0,47 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla se enfrió a -60 °C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno (7,5 ml, 7,5 mmol). La solución de reacción se agitó a -60 °C durante 0,5 h, después se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante dos días. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 87 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 269,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: 8-hidroxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 8-hidroxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (110 mg, 0,41 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml, 7 mmol) en un baño de hielo. La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (110 mg,

95 %).

Etapa 9: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo

8-hidroxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,43 mmol), 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (150 mg, 0,50 mmol) y fosfato potásico (180 mg, 0,85 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (120 mg, 51 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 547,7 [M+H]⁺.

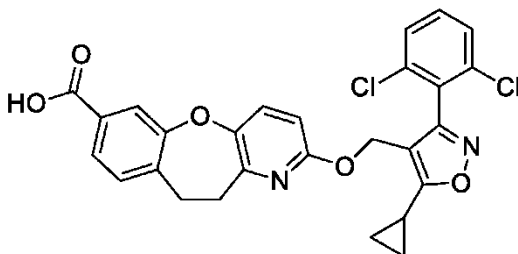
Etapa 10: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) y se añadió hidróxido de litio (55 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1 M (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 10 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 534,1 [M+H]⁺ y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 4H).

Ejemplo 3: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico



Etapa 1: 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (4,3 g, 26 mmol) y piridina (3,5 ml, 43 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió anhídrido acético (4,0 ml, 43 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se inactivó con 50 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,3 g, 98 %).

Etapa 2: 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo

A una mezcla de 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo (5,3 g, 25,5 mmol) y N-bromosuccinimida (4,6 g, 25,7 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se le añadió azobisisobutironitrilo (210 mg, 1,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,7 g, 77 %).

Etapa 3: 3-acetoxi-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo

Una solución de 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo (5,6 g, 20 mmol) en fosfito de trietilo (10 ml) se calentó

a 150 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El fosfito de trietilo se eliminó por destilación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,7 g, 100 %).

5 **Etapa 4: 4-((dietoxifosforil)metil)-3-hidroxibenzoato de metilo**

A una mezcla de 3-acetoxi-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo (6,5 g, 19 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió solución acuosa de carbonato potásico (30 ml, 30 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mayoría del metanol se eliminó por concentración al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,2 g, 91 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 303,2 [M+H]⁺.

15 **Etapa 5: 4-((dietoxifosforil)metil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo**

Se disolvieron 4-((dietoxifosforil)metil)-3-hidroxibenzoato de metilo (5,2 g, 17 mmol) y diisopropil etil amina (6,0 ml, 34 mmol) en diclorometano (60 ml) y se añadió clorometil metil éter (2,3 ml, 30 mmol) gota a gota en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,8 g, 64 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 347,2 [M+H]⁺.

20 **Etapa 6: 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)vinil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo**

A una mezcla de 4-((dietoxifosforil)metil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (1,8 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (270 mg, 6,8 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min y después se añadió 3-bromo-6-metoxipiridin-2-carbaldehído (1,0 g, 4,6 mmol) (véase el método sintético descrito en Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, (1) 16, 2865 - 2876). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó después con 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (980 mg, 51 %).

30 **Etapa 7: 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo**

4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)vinil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (850 mg, 2,1 mmol), acetato sódico (1,1 g, 12,8 mmol) y p-toluenosulfonil hidrazida (2,4 g, 12,6 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (30 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (850 mg, 99 %).

50

Etapa 8: 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-3-hidroxibenzoato de metilo

A una mezcla de 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (850 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (4 ml, 24 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a basicidad con carbonato potásico sólido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (740 mg, 98 %).

60

Etapa 9: 2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

Yoduro cuproso (160 mg, 0,84 mmol), *N,N*-dimetilglicina (90 mg, 0,87 mmol), carbonato de cesio (1,42 g, 4,04 mmol) y 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-3-hidroxibenzoato (740 mg, 2,1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de

65

reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (470 mg, 82 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 4H).

Etapa 10: 2-oxo-1,2,10,11-tetrahydrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

10 2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]-oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (470 mg, 1,6 mmol) y yoduro de sodio (780 mg, 5,2 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se añadió cloruro de trimetilsililo (0,43 ml, 5,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con 50 ml de solución saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

15 en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 90 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 19,8, 8,7 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 2H).

20 **Etapa 11: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo**

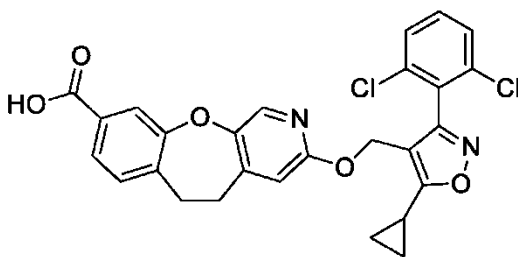
25 2-oxo-1,2,10,11-tetrahydrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (400 mg, 1,5 mmol), 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (490 mg, 1,6 mmol) y fosfato potásico (1,0 g, 5 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (490 mg, 62 %).

30 **Etapa 12: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico**

35 A una solución de 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (490 mg, 0,92 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (360 mg, 9 mmol). La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (8 ml). La mezcla

40 resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 78 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 522,7 [M+H]⁺ y
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 - 7,77 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,24 - 3,21 (m, 2H), 3,13 - 3,10 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,16 - 1,12 (m, 2H).

50 **Ejemplo 4: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxílico**



Etapa 1: 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina

55 A una mezcla de 2-metoxi-5-hidroxipiridina (3,3 g, 26,0 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (2,2 g, 55 mmol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h. Después se añadió clorometil metil éter (3,0 ml, 39 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. La mezcla se inactivó con 50 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml

x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto en forma de un aceite incoloro (2,0 g, 46 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

Etapas 2: 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-carboxaldehído

10 Se disolvieron 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (2,0 g, 12 mmol) y diisopropilamina (0,03 ml, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se añadió una solución de metilitio en éter dietílico (13,3 ml, 21 mmol, 1,6 M). La mezcla de reacción se calentó después a 0 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a -40 °C otra vez y se añadió DMF (1,7 ml, 22 mmol). Se continuó agitando la mezcla de reacción a -40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con ácido clorhídrico concentrado (8 ml) y tetrahidrofurano (19 ml), seguido de dilución con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a basicidad con carbonato potásico sólido y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, 60 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

Etapas 3: 3-bromo-4-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)vinil)benzoato de metilo

25 A una mezcla de 3-bromo-4-(dietoxifosforilmetil)benzoato de metilo (3,9 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (450 mg, 11 mmol) en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó en un baño de hielo durante 20 min y se añadió gota a gota una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-carbaldehído (1,4 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. La mezcla se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, 48 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

35

Etapas 4: 3-bromo-4-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)etil)benzoato de metilo

40 Se disolvieron 3-bromo-4-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)vinil)benzoato de metilo (1,4 g, 3,4 mmol), acetato sódico (1,7 g, 21 mmol) y p-toluenosulfonil hidrazida (3,8 g, 20 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,0 g, 72 %).

45 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H).

Etapas 5: 3-bromo-4-(2-(5-hidroxi-2-metoxipiridin-4-il)etil)benzoato de metilo

50 A una mezcla de 3-bromo-4-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)etil)benzoato de metilo (1,0 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 ml, 12 mmol, 3 M) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a neutra con carbonato potásico sólido y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (680 mg, 76 %).

Etapas 6: 3-metoxi-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo

60 Yoduro cuproso (140 mg, 0,74 mmol), *N,N*-dimetilglicina (380 mg, 3,68 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 3,68 mmol) y 3-bromo-4-(2-(5-hidroxi-2-metoxipiridin-4-il)etil)benzoato de metilo (670 mg, 1,83 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de

65

etilo (v/v) = 5/1) para dar el producto en forma de un aceite incoloro (500 mg, 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 2H).

5 Etapa 7: 3-oxo-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-metoxi-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo (490 mg, 1,7 mmol) y yoduro de sodio (1,4 g, 9,3 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió cloruro de trimetilsililo (1,1 ml, 13 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 5 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con 50 ml de tiosulfato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el producto en forma de un aceite de color pardo (330 mg, 75 %).

15 Etapa 8: 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo

3-oxo-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo (158 mg, 0,6 mmol), 4-(clorometil)-5-propil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (414 mg, 1,4 mmol) y fosfato potásico (396 mg, 1,9 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 42 %).

25 Etapa 9: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxílico

Se disolvió 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-c]piridin-9-carboxilato de metilo (148 mg, 0,27 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió hidróxido de litio (120 mg, 2,9 mmol). La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 83 %).

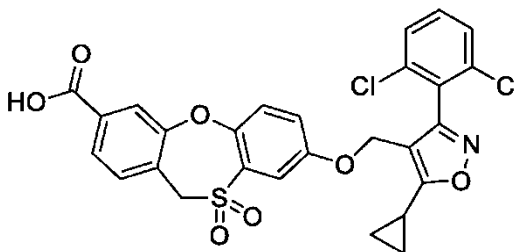
MS (ESI, ion pos.) m/z: 523,2 [M+H]⁺ y

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,19 - 1,17 (m, 2H), 1,12 - 1,10 (m, 2H).

40

Ejemplo 5:

45 Ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatíepin-3-carboxílico-10,10-dióxido



Etapa 1: 3-bromo-4-((2,5-dimetoxifenil)tio)metilbenzoato de metilo

50 A una mezcla de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (1,7 g, 5,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió carbonato potásico (1,5 g, 11 mmol) y 2,5-dimetilbenceno tiol (0,83 ml, 6,1 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,0 g, 89 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 4,7, 2,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Etapla 2: 3-bromo-4-(((2,5-dihidroxifenil)tio)metil)benzoato de metilo

5 Se disolvió 3-bromo-4-(((2,5-dimetoxifenil)tio)metil)benzoato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro en cloruro de metileno (2,5 ml, 2,5 mmol, 1 M). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de metanol, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (53 mg, 57 %).
 10 MS (ESI, ion pos.) m/z: 369,0 [M+H]⁺.

Etapla 3: 8-hidroxi-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo

15 3-bromo-4-(((2,5-dihidroxifenil)tio)metil)benzoato de metilo (400 mg, 1,1 mmol), yoduro cuproso (20 mg, 0,11 mmol), *N,N*-dimetilglicina (33 mg, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (710 mg, 2,2 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (60 mg, 20 %).
 20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapla 4: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo

30 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (100 mg, 0,33 mmol), 8-hidroxi-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,21 mmol) y fosfato potásico (66 mg, 0,31 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 43 %).
 35

Etapla 5: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo-10,10-dióxido

40 A una mezcla de 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (300 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 95 %).
 45

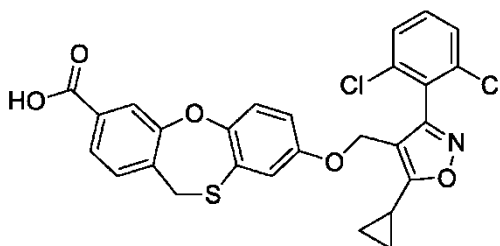
Etapla 6: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxílico-10,10-dióxido

50 Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo-10,10-dióxido (200 mg, 0,34 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (4 ml) y agua (4 ml), e hidróxido de litio (150 mg, 3,57 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 61 %).
 55

MS (ESI, ion pos.) m/z: 572,1 [M+H]⁺ y

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 2H).

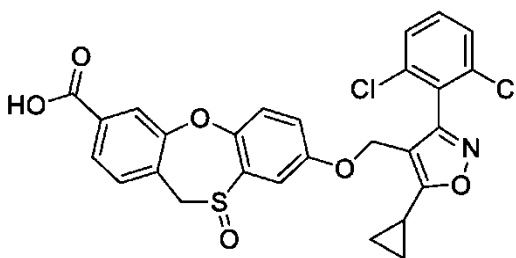
Ejemplo 6: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxílico



5 **Etapa 1: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxílico**

10 Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,1 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió hidróxido de litio (40 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (3 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 72 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 540,1 [M+H]⁺ y RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 3H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 2H), 1,15 - 1,12 (m, 2H).

20 **Ejemplo 7: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxílico-10-óxido**



25 **Etapa 1: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo-10-óxido**

30 Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (69 mg, 0,34 mmol) en porciones en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante una noche en un baño de hielo. Después se añadió una solución acuosa saturada de carbonado de sodio (30 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (154 mg, 75 %).

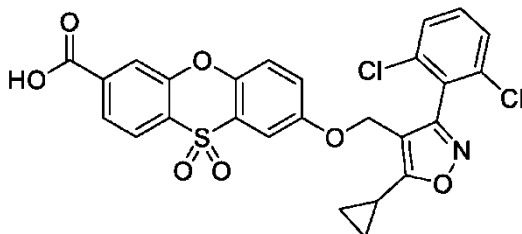
35 **Etapa 2: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxílico-10-óxido**

40 Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-3-carboxilato de metilo-10-óxido (154 mg, 0,27 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) y se añadió hidróxido de litio (120 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 2 M (4 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 89 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 556,1 [M+H]⁺ y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,23 (s, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,94 (c, J = 12,3 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J =

13,6 Hz, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 1,28 - 1,12 (m, 4H).

Ejemplo 8: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenoxatiin-3-carboxílico-10,10-dióxido

5



Etapas 1: 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo

10 A una solución de 4-amino-3-bromobenzoato de metilo (5,0 g, 21,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (40 ml, 120 mmol, 3 M) en un baño de hielo, después se añadió una solución de nitrito sódico (1,65 g, 23,9 mmol) en agua (20 ml) lentamente gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo. Se añadió una solución de yoduro potásico (7,2 g, 43 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con 20 ml de bisulfato de sodio acuoso saturado.

15 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (5,8 g, 78 %).

20 **Etapas 2: 3-bromo-4-((2,5-dimetoxifenil)tio)benzoato de metilo**

3-bromo-4-yodobenzoato de metilo (500 mg, 1,0 mmol), 2,5-dimetoxitiofenol (0,22 ml, 1,5 mol), L-prolina (33 mg, 0,29 mmol), yoduro de cobre (28 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (405 mg, 2,9 mmol) se disolvieron en etilenglicol dimetil éter (5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (530 mg, 90 %).

25

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapas 3: 3-bromo-4-((2,5-dihidroxifenil)tio)benzoato de metilo

35 Se disolvió 3-bromo-4-((2,5-dimetoxifenil)tio)benzoato de metilo (625 mg, 1,6 mmol) en diclorometano seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de tribromuro de boro en cloruro de metileno (8,1 ml, 8,1 mmol, 1,0 M) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar después a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con 5 ml de metanol y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (241 mg, 42 %).

40 MS (ESI, ion neg.) m/z: 353,0 [M-H]⁻.

45 **Etapas 4: 8-hidroxifenoxatiin-3-carboxilato de metilo**

3-bromo-4-((2,5-dihidroxifenil)tio)benzoato de metilo (241 mg, 0,68 mmol), N,N-dimetilglicina (20 mg, 0,19 mmol), yoduro cuproso (12 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (440 mg, 1,32 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 27 %).

50 MS (ESI, ion pos.) m/z: 275,0 [M+H]⁺.

55

Etapas 5: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi) fenoxatiin-3-carboxilato de metilo

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (80 mg, 0,26 mmol), 8-hidroxifenoxatiin-3-carboxilato de metilo

(50 mg, 0,18 mmol) y fosfato potásico (60 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo (56 mg, 57 %).

Etapa 6: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenoxatiín-3-carboxilato de metilo-10,10-dióxido

A una solución de 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenoxatiín-3-carboxilato de metilo (56 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (100 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 94 %).

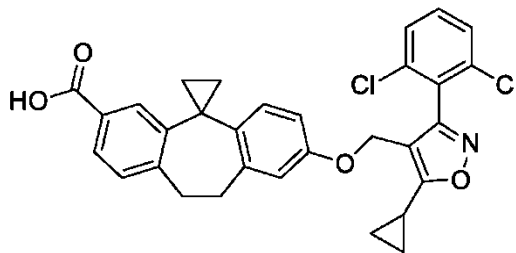
Etapa 7: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenoxatiín-3-carboxílico-10,10-dióxido

Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)fenoxatiín-3-carboxilato de metilo-10,10-dióxido (60 mg, 0,1 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió hidróxido de litio (44 mg, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (2 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 60 %).

LC-MS (ES-API, ion. neg.) m/z: 556,0 [M-H]⁻ y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,56 (s, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 5H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,18 - 1,99 (m, 1H), 1,35 - 1,14 (m, 4H).

Ejemplo 9: ácido 2'-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxílico



Etapa 1: ácido 8-metoxi-5-metilen-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 8-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (510 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de magnesio en tetrahidrofurano (1,8 ml, 5,4 mmol, 3,0 M) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y finalmente se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (262 mg, 52 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 281,3 [M+H]⁺ y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,81 - 6,71 (m, 2H), 5,39 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 4H).

Etapa 2: 8-metoxi-5-metileno-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo

Ácido 8-metoxi-5-metileno-10[a,d][7]anulen-3-carboxílico (250 mg, 0,89 mmol), metanol anhidro (50 mg, 1,56 mmol) y trifetilfosfina (350 mg, 1,33 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se

añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (0,22 ml, 1,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con 20 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 84 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 295,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2'-metoxi-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo

Se pusieron diclorometano anhidro (30 ml) y una solución de dietil cinc en n-hexano (3,4 ml, 3,4 mmol, 1,0 M) en un matraz de reacción, la mezcla se enfrió a -20 °C y después se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,4 mmol) gota a gota. Se continuó agitando la mezcla resultante a -20 °C durante 1 h. Después, la mezcla se calentó a 0 °C y se añadió diyodometano (0,27 ml, 3,3 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 min y se añadió una solución de 8-metoxi-5-metilen-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo (330 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con 20 ml de solución acosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (300 mg, 87 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 309,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2'-hidroxi-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo

Se disolvió 2'-hidroxi-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo (200 mg, 0,65 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro en cloruro de metileno (1,4 ml, 1,4 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con 5 ml de metanol, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (80 mg, 41 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 295,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: 2'-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (53 mg, 0,17 mmol), 2'-hidroxi-10', 11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo (40 mg, 0,14 mmol) y fosfato potásico (58 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en DMF (8 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg, 66 %).

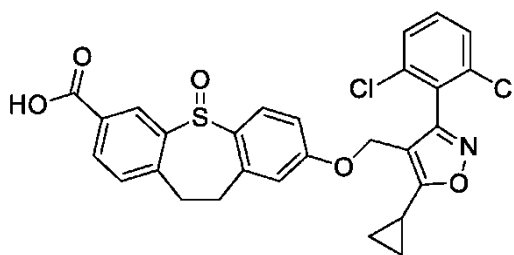
Etapa 6: ácido 2'-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxílico

Se disolvió 2'-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10',11'-dihidroespiro[ciclopropan-1,5'-dibenzo[a,d][7]anulen]-7'-carboxilato de metilo (55 mg, 0,1 mmol) en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (2 ml) y agua (2 ml), se añadió hidróxido de litio (44 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (2 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 80 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 546,2 [M+H]⁺ y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 - 3,26 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 4H), 1,14 - 1,08 (m, 2H), 0,93 - 0,86 (m, 2H).

Ejemplo 10: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]tiepin-3-carboxílico-5-óxido



Etapa 1: 4-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo

5 A una mezcla de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (4,8 g, 17,5 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (3,7 g, 21,0 mmol) y peróxido de benzoilo (0,4 g, 1,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,0 g, 80 %).

Etapa 2: metil 4-((dietoxifosforil)metil)-3-yodobenzoato de metilo

15 Una solución de 4-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo (5,0 g, 14,0 mmol) en fosfito de trietilo (20 ml) se calentó a 150 °C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el fosfito de trietilo se eliminó por destilación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,7 g, 100 %).

Etapa 3: metil 4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)estiril)-3-yodobenzoato de metilo

20 A una mezcla de 4-((dietoxifosforil)metil)-3-yodobenzoato de metilo (5,7 g, 14,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (660 mg, 27,5 mmol) en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó en un baño de hielo durante 20 min y se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-5-(metoximetoxi)benzaldehído (3,7 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se continuó agitando la mezcla resultante en un baño de hielo durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó después con 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,6 g, 80 %).

Etapa 4: 4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)fenetil)-3-yodobenzoato de metilo

35 4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)estiril)-3-yodobenzoato de metilo (5,2 g, 10,4 mmol), acetato sódico (5,1 g, 62,3 mmol) y *p*-toluenosulfonil hidrazida (11,6 g, 62,3 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (4,5 g, 85 %).

Etapa 5: 4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)fenetil)-3-mercaptobenzoato de metilo

45 4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)fenetil)-3-yodobenzoato de metilo (500 mg, 1,0 mmol), azufre sublimado (95 mg, 3,0 mmol), yoduro cuproso (18 mg, 0,1 mmol) y carbonato potásico (273 mg, 2,0 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de borohidruro sódico (113 mg, 3,0 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (170 mg, 42 %).

55 LC-MS (ES-API, ion. neg.) m/z: 409,1 [M-H]⁻.

Etapa 6: 8-(metoximetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo

4-(2-bromo-5-(metoximetoxi)fenetil)-3-mercaptobenzoato de metilo (170 mg, 0,4 mmol), yoduro cuproso (15 mg,

0,08 mmol), *N,N*-dimetilglicina (8 mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (263 mg, 1,24 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 125 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se

5 secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 66 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (s, 4H).

Etapa 7: 8-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo

15 A una mezcla de 8-(metoximetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo (370 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (20 ml, 60 mmol, 3 M) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a neutra con carbonato potásico sólido y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 97 %).

20 de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 97 %).

Etapa 8: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo

25 Una solución de 8-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo (310 mg, 1,1 mmol), 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (500 mg, 1,6 mmol) y fosfato potásico (340 g, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

30 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 57 %).

Etapa 9: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo-5-óxido

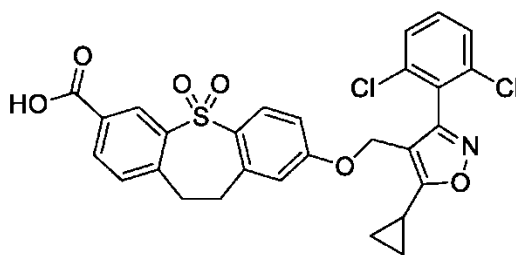
35 A una solución de 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (45 mg, 0,22 mmol) en porciones en un baño de hielo y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante una noche. Se añadió la solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 52 %).

Etapa 10: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxílico-5-óxido

40 Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxilato de metilo-5-óxido (70 mg, 0,12 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml), seguido de la adición de hidróxido (50 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (2 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 79 %).

45 MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 553,7 [M+H]⁺ y
 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 4H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 4H).

Ejemplo 11: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]tiepin-3-carboxílico-5,5-dióxido



Etapa 1: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin-3-carboxilato de metilo-5,5-dióxido

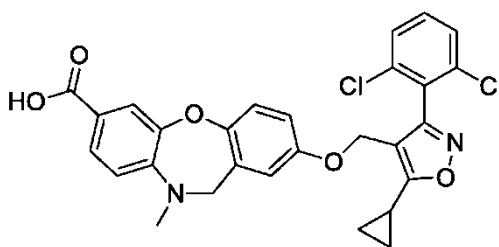
5 A una solución de 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (220 mg, 1,1 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2).
 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 53 %).

Etapa 2: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin-3-carboxílico-5,5-dióxido

Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin-3-carboxilato de metilo-5,5-dióxido (70 mg, 0,12 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (50 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (2 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 66 %).

20 MS (ESI, ion pos.) m/z: 570,0 [M+H]⁺ y
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 4H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 4H).

Ejemplo 12: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-7-carboxílico



Etapa 1: 3-bromo-4-((2,5-dihidroxifenil)amino)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-amino-3-bromobenzoato de metilo (5,0 g, 21,7 mmol) y 2,5-hidroxibenzaldehído (4,5 g, 33 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de borohidruro sódico (1,65 g, 43,4 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml).
 40 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,6 g, 47 %).

Etapa 2: 3-bromo-4-(6-hidroxi-2H-benzo[e][1,3]oxazin-3(4H)-il)benzoato de metilo

A una mezcla de 3-bromo-4-((2,5-dihidroxifenil)amino)benzoato de metilo (3,0 g, 8,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió formaldehído (2,4 mmol) y ácido acético (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se inactivó con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla

resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 81 %).

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

10 **Etapa 3: 3-bromo-4-((2,5-dihidroxibencil)(metil)amino)benzoato de metilo**

Se disolvió 3-bromo-4-(6-hidroxi-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-3(4*H*)-il)benzoato de metilo (2,5 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió borohidruro sódico (1,3 g, 34 mmol) en porciones en un baño de hielo, después se añadió ácido acético (20 ml) lentamente gota a gota y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 65 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

20 **Etapa 4: 2-hidroxi-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-7-carboxilato de metilo**

25 3-bromo-4-((2,5-dihidroxibencil)(metil)amino)benzoato de metilo (1,6 g, 4,4 mmol), yoduro cuproso (83 mg, 0,44 mmol), *N,N*-dimetilglicina (140 mg, 1,36 mmol) y carbonato de cesio (2,8 g, 8,6 mmol) se disolvieron en dioxano (50 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (680 mg, 55 %).

30 MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 286,2 [M+H]⁺.

35 **Etapa 5: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-7-carboxilato de metilo**

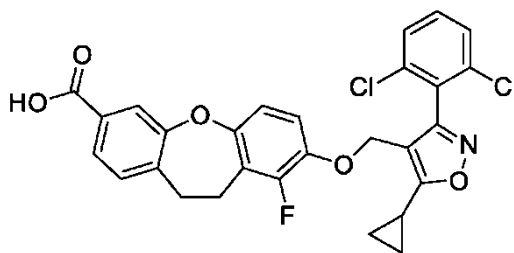
2-hidroxi-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-7-carboxilato de metilo (680 mg, 2,4 mmol), 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,0 g, 3,3 mmol) y fosfato potásico (760 mg, 3,6 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (750 mg, 57 %).

45 **Etapa 6: Ácido metil 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-7-carboxílico**

Se disolvió 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10-metil-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-7-carboxilato de metilo (750 mg, 1,4 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (15 ml) y agua (15 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (570 mg, 14 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 días. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (10 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (530 mg, 73 %).

50 MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 537,3 [M+H]⁺ y
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 - 7,46 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 1,19 - 1,06 (m, 4H).

60 **Ejemplo 13: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-fluoro-10,11-dihidrodibenzo[*b*,*f*]oxepin-3-carboxílico**



Etapa 1: 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzaldehído

5 Una solución de 2-fluoro-1,4-dimetoxibenceno (1,0 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de n-butilitio en n-hexano (2,9 ml, 7,0 mmol, 2,4 M) lentamente gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió DMF anhidra (0,54 ml, 7,0 mmol) gota a gota. Se continuó agitando la mezcla resultante a -78 °C durante 3 h. Se añadió ácido acético (5 ml) gota a gota para inactivar la reacción y la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (800 mg, 68 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 185,1 [M+H]⁺ y

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dimetoxiestiril)benzoato de metilo

20 Usando 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzaldehído (2,0 g, 10,9 mmol) y 3-bromo-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo (6,0 g, 16,4 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo (2,7 g, 65 %).

Etapa 3: 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dimetoxifenetil)benzoato de metilo

25 Usando 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dimetoxiestiril)benzoato de metilo (2,5 g, 6,3 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 77 %).

Etapa 4: 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dihidroxfenetil)benzoato de metilo

30 Se disolvió 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dimetoxifenetil)benzoato de metilo (1,9 g, 4,6 mmol) en diclorometano seco (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro en cloruro de metileno (18,6 ml, 18,6 mmol, 1 M). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con 5 ml de metanol y se diluyó con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó de manera secuencial con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 100 %).

Etapa 5: 9-fluoro-8-hidroxi-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-3-carboxilato de metilo

40 Usando 3-bromo-4-(2-fluoro-3,6-dihidroxfenetil)benzoato de metilo (1,9 g, 5,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 7 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 4,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H).

Etapa 6: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-3-carboxilato de metilo

50 Usando 9-fluoro-8-hidroxi-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (150 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 78 %).

55 **Etapa 7: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-3-carboxílico**

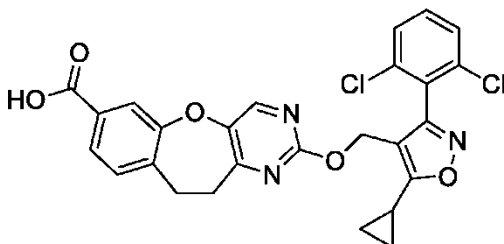
Usando 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-9-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-3-carboxilato

de metilo (150 mg, 0,27 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 83 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 539,7 [M+H]⁺ y

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 7,68 - 7,67 (m, 2H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,15 - 3,13 (m, 2H), 2,95 - 2,94 (m, 2H), 2,43 - 2,41 (m, 1H), 1,18 - 1,07 (m, 4H).

Ejemplo 14: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico



10

Etapa 1: 2-cloro-5-metoxi-4-metilpirimidina

15 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (5,0 g, 28 mmol), trimetilboroxina (9 ml, 32 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,0 g, 2,8 mmol) y ácido fosfórico de potasio (11,8 g, 55,8 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,8 g, 87 %).

20

MS (ESI, ion pos.) m/z: 159,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-carbaldehído

25

Una solución de 2-cloro-5-metoxi-4-metilpirimidina (3,8 g, 24 mmol) y dióxido de selenio (11 g, 97 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (20 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g, 52 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,11 (s, 3H).

Etapa 3: 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)vinil)benzoato de metilo

35 Usando 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-carbaldehído (3,2 g, 19 mmol) y 3-bromo-4-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo (10,0 g, 27 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (7,0 g, 98 %).

Etapa 4: 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)etil)benzoato de metilo

40

Usando 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)vinil)benzoato de metilo (7,0 g, 18,3 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, 43 %).

Etapa 5: 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)etil)benzoato de metilo

45

Usando metil 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)etil)benzoato (3,0 g, 7,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 13 en forma de un sólido de color amarillo claro (2,7 g, 93 %).

50

Etapa 6: 2-cloro-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

55 Usando 3-bromo-4-(2-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)etil)benzoato de metilo (1,4 g, 3,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (510 mg, 47 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 291,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: ácido 2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

2-cloro-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,7 mmol) y metóxido sódico (371 mg, 6,9 mmol) se disolvieron en metanol anhidro (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (5 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 85 %).

Etapa 8: ácido 2-hidroxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (46 mg, 0,17 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo parduzco (30 mg, 66 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 259,0 [M+H]⁺.

Etapa 9: 2-hidroxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 2-hidroxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico en metanol (5 ml) se le añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (0,012 ml, 0,17 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 63 %).

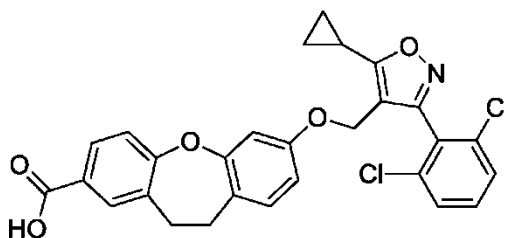
Etapa 10: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Usando 2-hidroxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (20 mg, 0,073 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (33 mg, 0,11 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (11 mg, 28 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 538,3 [M+H]⁺.

Etapa 11: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

Usando 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,15 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo (46 mg, 59 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 524,3 [M+H]⁺; y
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 1,30 - 1,29 (m, 2H), 1,17 - 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 15: ácido 7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-2-carboxílico



Etapa 1: 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo

Usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (16,6 g, 72,5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (21,0 g, 91 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 2: 4-bromo-3-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo

Usando 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (6,8 g, 22 mmol) como material de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo claro (8,0 g, 99 %).

5

Etapas 3: 3-(2,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)estiril)-4-bromobenzoato de metilo

Usando 4-bromo-3-((dietoxifosforil)metil)benzoato de metilo (10 g, 27 mmol) y 2,4-bis((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)benzaldehído (9,3 g, 25 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo (8,1 g, 55 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 0,28 (s, 6H), 0,25 (s, 6H).

15

Etapas 4: 3-(2,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)-4-bromobenzoato de metilo

Usando 3-(2,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)estiril)-4-bromobenzoato de metilo (8,1 g, 14 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (7,5 g, 92 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,37 - 6,34 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,28 (s, 6H), 0,20 (s, 6H).

25

Etapas 5: 4-bromo-3-(2,4-dihidroxi)fenetil)benzoato de metilo

Usando 3-(2,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)-4-bromobenzoato de metilo (8,0 g, 13,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo (4,0 g, 82 %).

30

MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 351,0 [M+H]⁺.

Etapas 6: 7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-2-carboxilato de metilo

Usando 4-bromo-3-(2,4-dihidroxi)fenetil)benzoato de metilo (2,0 g, 5,7 mmol) como material de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo (680 mg, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H).

35

Etapas 7: 7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-2-carboxilato de metilo

Usando 7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-2-carboxilato de metilo (680 mg, 2,5 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (840 mg, 2,8 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 en forma de un aceite de color amarillo (1,1 g, 82 %).

45

Etapas 8: ácido 7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-2-carboxílico

50

Usando 7-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]oxepin-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 40 %).

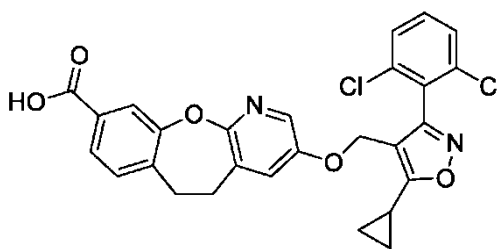
MS (ESI, ion neg.) *m/z*: 520,2 [M-H]⁻; y

55

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 1,21 - 1,08 (m, 4H).

60

Ejemplo 16: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrodibenzo[6,7]oxepino[2,3-*b*]piridin-9-carboxílico



Etapa 1: 4-(2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)vinil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo

5 Usando 4-(dietoxifosforilmetil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (2,0 g, 5,78 mmol) y 5-bromo-2-cloropiridin-3-carbaldehído (1,53 g, 6,94 mmol) (véase la síntesis del intermedio 110 de la etapa 2 en la página 180 del documento WO2011103202) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 en forma de un aceite de color amarillo (2,1 g, 88 %).

10 **Etapa 2: 4-(2-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo**

Usando 4-(2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)vinil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (400 mg, 0,97 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 3 en forma de un aceite incoloro (320 mg, 80 %).

15 **Etapa 3: 4-(2-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etil)-3-hidroxibenzoato de metilo**

Usando 4-(2-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (450 mg, 1,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (300 mg, 75 %).

Etapa 4: 3-bromo-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo

25 Cloruro cuproso (26 mg, 0,26 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptano diona (10 mg, 0,05 mmol), carbonato de cesio (351 mg, 1,1 mmol) y 4-(2-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (200 mg, 0,54 mmol) se disolvieron en *N*-metilpirrolidona (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (100 mg, 55 %).

Etapa 5: 3-hidroxi-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo

35 Yoduro cuproso (6 mg, 0,03 mmol), *N,N*-dimetilglicina (14 mg, 0,16 mmol), fosfato potásico (70 mg, 0,33 mmol) y 3-bromo-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en agua (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 180 °C y se irradió en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con ácido clorhídrico 1 M (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (56 mg, 69 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 272,1 [M+H]⁺.

45 **Etapa 6: 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo**

Usando 3-hidroxi-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo (65 mg, 0,24 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (102 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 11 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (70 mg, 54 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 537,0 [M+H]⁺.

55 **Etapa 7: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxílico**

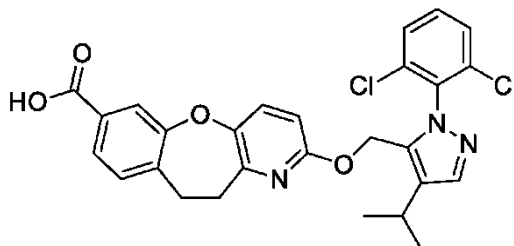
Usando 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5,6-dihidrobenzo[6,7]oxepino[2,3-b]piridin-9-carboxilato de metilo (70 mg, 0,13 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo

con el procedimiento descrito en la etapa 12 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 66 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 523,2 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,57 (m, 5H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 1,18 - 1,15 (m, 2H), 1,14 - 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 17: ácido 2-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico



Etapa 1: 5-(clorometil)-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol

A una mezcla de 1H-benzotriazol (350 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (0,21 ml, 3,0 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla anterior se añadió gota a gota a una solución de (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metanol (560 mg, 2,0 mmol) (véase el método sintético descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(2), 280-284) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (530 mg, 89 %).

Etapa 2: 2-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

Usando 2-oxo-1,2,10,11-tetrahidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,73 mmol) y 5-(clorometil)-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol (150 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 11 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 94 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 538,1 [M+H]⁺.

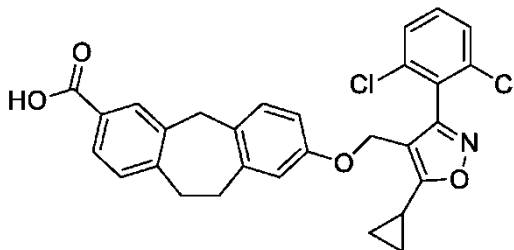
Etapa 3: ácido 2-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico

Usando 2-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,46 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 12 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 66 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 524,4 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 3H), 7,56 - 7,53 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 3H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 18: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico



Etapa 1: ácido 8-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 8-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (300 mg, 1,1 mmol) en

ácido trifluoroacético (8 ml) se le añadió gota a gota trietilsilano (0,85 ml, 5,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 70 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 269,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido 8-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

Usando ácido 8-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (200 mg, 0,74 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 9 en forma de un sólido de color amarillo claro (170 mg, 90 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 255,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 8-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de ácido 8-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico (190 mg, 0,75 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,0 mol) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con 20 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (190 mg, 95 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 269,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo

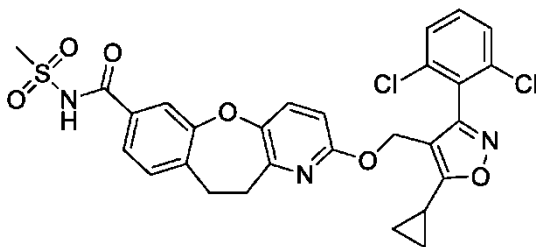
Usando 8-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo (65 mg, 0,24 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (102 mg, 0,34 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 en forma de un sólido de color amarillo claro (110 mg, 85 %).

Etapa 5: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxílico

Usando 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,21 mmol) como material de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 9 un sólido de color blanco (90 mg, 84 %).

MS (ESI, ion neg.) m/z: 518,2 [M-H]⁻; y
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,19 - 2,14 (m, 1H), 1,15 - 1,10 (m, 2H), 0,94 - 0,83 (m, 2H).

Ejemplo 19: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxamida



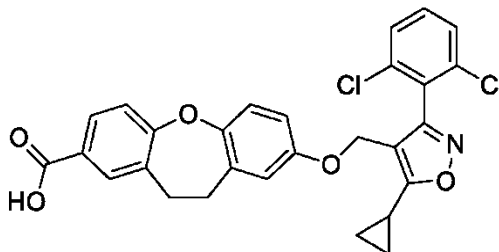
Etapa 1: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxamida

Ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-d]piridin-7-carboxílico (750 mg, 1,4 mmol), metanosulfonamida (170 mg, 1,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (230 mg, 1,9 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (360 mg, 1,9 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 14 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 599,8 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 6,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 1,17 - 1,12 (m, 2H).

5 **Ejemplo 20:** ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-2-carboxílico

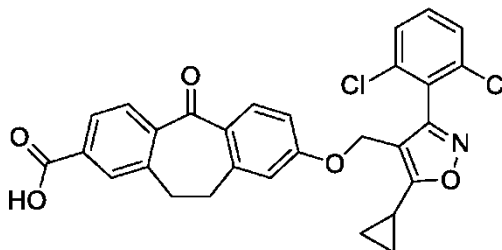


10 Usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (25 mg).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 521,7 [M+H]⁺; y

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 4H).

20 **Ejemplo 21:** ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-2-carboxílico

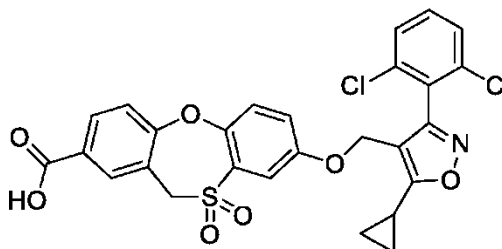


Usando 2-metiltereftalato de dimetilo como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en ejemplo 2 en forma de un sólido de color blanco (180 mg).

25 MS (ESI, ion pos.) m/z: 534,3 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,85 (m, 4H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 4H).

30 **Ejemplo 22:** ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxatiepin-2-carboxílico-10,10-dióxido

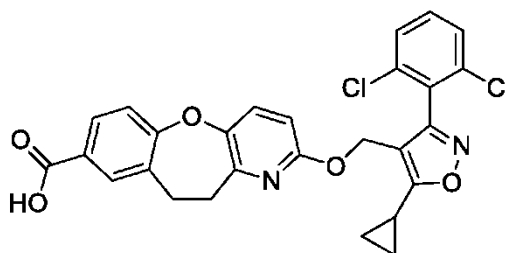


Usando 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en ejemplo 5 en forma de un sólido de color blanco (140 mg).

35 MS (ESI, ion pos.) m/z: 572,0 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 6H), 6,70 - 6,96 (m, 1H), 4,81 (s, 4H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 4H).

40 **Ejemplo 23:** ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenczo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-8-carboxílico

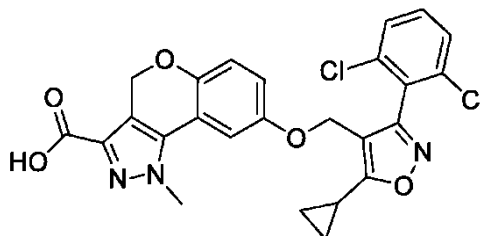


Usando 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (180 mg).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 523,3 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 2H), 1,14 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 24: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



Etapas 1: 2-(6-metoxi-4-oxocroman-3-il)-2-oxoacetato de etilo

Una mezcla de 6-metoxicroman-4-ona (2,0 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil) amida de sodio en tetrahidrofurano (6,0 ml, 12 mmol, 2,0 M) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió lentamente oxalato de dietilo (2,3 ml, 17 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (30 ml, 1 M) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,0 g, 96 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 279,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: 8-metoxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-(6-metoxi-4-oxocroman-3-il)-2-oxoacetato de etilo (4,0 g, 14 mmol) en etanol caliente (50 ml), seguido de la adición de metil hidrazina (5,2 ml, 16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (230 mg, 6 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 289,2 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 3: 8-hidroxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

Usando 8-metoxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (230 mg, 0,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 9 en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 96 %).

Etapas 4: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

Usando 8-hidroxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0,8 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (364 mg, 1,2 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del

título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 28 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 540,5 [M+H]⁺.

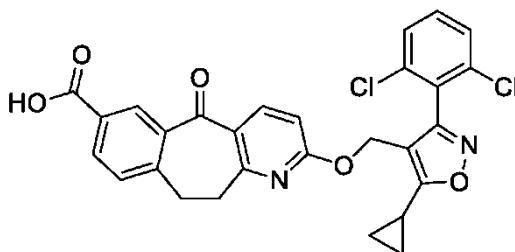
5 Etapa 5: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

Se disolvió 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,19 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (12 ml) y agua (3 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico (14 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (3 ml, 1 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 98 %).

15 MS (ESI, ion pos.) m/z: 512,4 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 - 6,62 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 1,22 - 1,11 (m, 4H).

20 Ejemplo 25: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxílico



25 Etapa 1: 2-((dietoxifosforil)metil)nicotinato de metilo

Una mezcla de 2-(clorometil)nicotinato de metilo (10,0 g, 53 mmol) (véase el método sintético descrito en la etapa 2 del ejemplo 10 en la página 51 del documento WO2010011375) en fosfito de trietilo (26 ml, 156 mmol) se calentó a 120 °C y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. El fosfito de trietilo se eliminó por destilación al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (15,0 g, 96 %).

Etapa 2: 2-(4-bromoestiril)nicotinato de metilo

35 Usando 2-((dietoxifosforil)metil)nicotinato de metilo (15,0 g, 52 mmol) y 4-bromobenzaldehído (9,7 g, 52 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 en forma de un aceite de color amarillo (11,0 g, 66 %).

40 Etapa 3: 2-(4-bromofenil)nicotinato de metilo

Usando 2-(4-bromoestiril)nicotinato de metilo (11,0 g, 34 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 2 en forma de un aceite de color amarillo (11,0 g, 99 %).

45 Etapa 4: 2-(4-bromofenil)-3-(metoxicarbonil)piridin-1-óxido

50 A una mezcla de 2-(4-bromofenil)nicotinato de metilo (11,0 g, 34 mmol) en cloroformo (100 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (8,4 g, 41 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de carbonato sódico sólido (5,0 g). Se continuó agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (11,0 g, 95 %).

55 Etapa 5: 2-(4-bromofenil)-3-(metoxicarbonil)piridin-1-óxido

Se disolvió 2-(4-bromofenil)-3-(metoxicarbonil)piridin-1-óxido (13,0 g, 38 mmol) en oxocloruro de fósforo (35 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min, después se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua helada (700 ml)

lentamente para inactivar la reacción. La mezcla resultante se ajustó a basicidad con carbonato sódico sólido (22 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,1 g, 37 %).

Etapa 6: 2-(4-bromofenetil)-6-metoxinicotinato de metilo

Se disolvió 2-(4-bromofenetil)-6-cloronicotinato de metilo (5,4 g, 15 mmol) en metanol (100 ml), se añadió lentamente una solución de metilato de sodio en metanol (15 ml, 75 mmol, 5,0 M) gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 400 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,0 g, 94 %).

Etapa 7: ácido 2-(4-bromofenetil)-6-metoxinicotínico

Se disolvió 2-(4-bromofenetil)-6-metoxinicotinato de metilo (5,0 g, 14 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico (5,6 g, 140 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (80 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,8 g, 100 %).

Etapa 8: 7-bromo-2-metoxi-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

Usando ácido 2-(4-bromofenetil)-6-metoxinicotínico (5,4 g, 16 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 2 en forma de un sólido de color blanco (800 mg, 20 %).

Etapa 9: 2-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

7-bromo-2-metoxi-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-d]piridin-5-ona (1,8 g, 5,7 mmol), trietilamina (1,56 ml, 11 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (460 mg, 0,63 mmol) se disolvieron en metanol (100 ml) y la mezcla de reacción se puso en un autoclave, se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 días en atmósfera de monóxido de carbono (3,0 MPa). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 17 %).

Etapa 10: 2,5-dioxo-2,5,10,11-tetrahidro-1H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

Usando 2-metoxi-5-oxo-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (280 mg, 0,94 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 79 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 2H).

Etapa 11: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (260 mg, 0,86 mmol), 2,5-dioxo-2,5,10,11-tetrahidro-1H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-d]piridin-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,7 mmol) y fosfato potásico (212 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,24 - 3,20 (m, 4H), 2,36 - 2,32 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 2H).

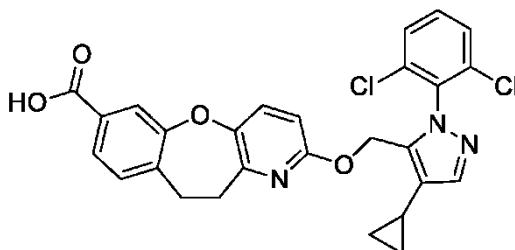
Etapa 12: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxílico

Se disolvió 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (220 mg, 0,4 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6 ml) y agua (6 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico (80 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se ajustó a acidez con ácido clorhídrico (5 ml, 1 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 50 %).

MS (ESI, ion neg.) m/z: 533,2 [M-H]⁻; y

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,26 - 3,22 (m, 4H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 1,33 - 1,30 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 26: ácido 2-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-10,11-dihidrobenczo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-7-carboxílico

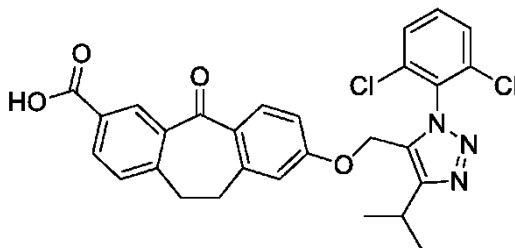


Usando (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)metanol (véase la síntesis del intermedio 16 en la página 24 del documento WO200912125) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 17 en forma de un sólido de color amarillo claro (124 mg).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 522,0 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 3H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 2H).

Ejemplo 27: ácido 8-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxílico



Etapas 1: 2-azido-1,3-diclorobenceno

A una mezcla de 2,6-dicloroanilina (5,0 g, 31 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) en un baño de hielo y después se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (6,4 g, 93 mmol) en agua (15 ml) gota a gota. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de azida sódica (6,1 g, 93 mmol) en agua (10 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Se continuó agitando la mezcla resultante durante 1 h y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,5 g, 95 %).

Etapas 2: 4-metilpent-2-inoato de metilo

Se enfrió una solución de 3-metilbut-1-ina (10,0 g, 147 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de *n*-butillitio en *n*-hexano (67 ml, 160 mmol, 2,4 M). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h y se añadió gota a gota metilcloroformiato (11,6 ml, 150 mmol). Se continuó agitando la mezcla

resultante a -78 °C durante 5 h. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,4 g, 18 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3: 1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo

2-azido-1,3-diclorobenceno (3,9 g, 21 mmol) y metil 4-metilpent-2-inoato de metilo (2,1 g, 17 mmol) se disolvieron en tolueno (100 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (1,1 g, 21 %). MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 314,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (160 mg, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con 5 ml de metanol. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (630 mg, 63 %). MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 286,0 [M+H]⁺.

Etapa 5: 5-(clorometil)-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol

A una mezcla de (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (60 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió tetracloruro de carbono (2 ml) y trifenilfosfina (110 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (60 mg, 94 %). MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 304,0 [M+H]⁺.

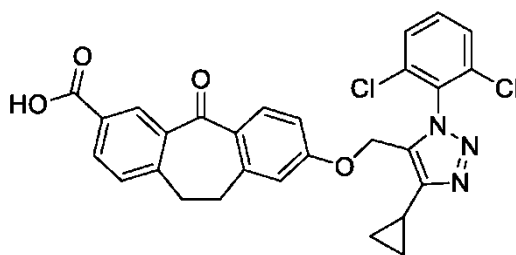
Etapa 6: 8-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxilato de metilo

Usando 8-hidroxi-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,53 mmol) y 5-(clorometil)-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol (200 mg, 0,65 mmol) como materiales de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 9 del ejemplo 2 en forma de un aceite de color amarillo claro (276 mg, 94 %). MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 550,3 [M+H]⁺.

Etapa 7: ácido 8-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxílico

Usando 8-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxilato de metilo (260 mg, 0,47 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 2 en forma de un sólido de color amarillo claro (230 mg, 91 %). MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 536,2 [M+H]⁺ y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 4H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 28: ácido 8-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-3-carboxílico

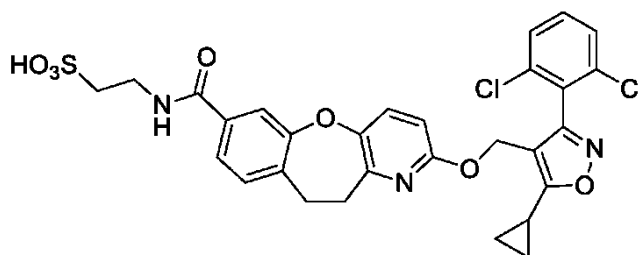


Usando acetileno de ciproterona como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 27 en forma de un sólido de color amarillo claro (160 mg).

5 MS (ESI, ion pos.) m/z: 534,3 [M+H]⁺ y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 9,2, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H).

10 **Ejemplo 29: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxamido)etanosulfónico**

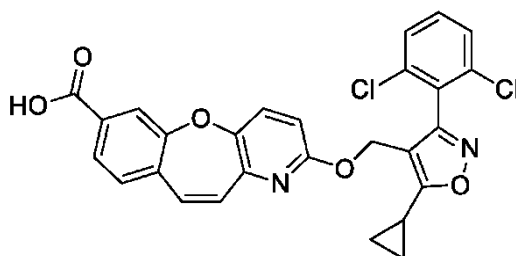


15 **Etapla 1: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxamido)etanosulfónico**

A una mezcla de ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico (0,5 g, 1,0 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,52 g, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió secuencialmente taurina (0,2 g, 2,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 g, 0,4 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (310 mg, 50 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 629,7 [M+H]⁺; y

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 5H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 6,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,13 - 3,10 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 1,19 - 1,16 (m, 2H), 1,14 - 1,09 (m, 2H).

30 **Ejemplo 30: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)benzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico**



35 **Etapla 1: 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)vinil)-3-hidroxi-benzoato de metilo**

Usando 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)vinil)-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (450 mg, 1,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (300 mg, 75 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 365,1 [M+2]⁺.

40

Etapla 2: 2-metoxibenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

En atmósfera de nitrógeno, el complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (II) y tolueno (60 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (540 mg, 1,66 mmol) y 4-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)vinil)-3-hidroxibenzoato de metilo (400 mg, 1,1 mmol) se disolvieron en piridina (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche.

- 5 Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (96 mg, 31 %).

10 MS (ESI, ion pos.) m/z: 284,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-oxo-1,2-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

15 Usando 2-metoxibenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (50 mg, 0,18 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (31 mg, 55 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 270,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)benzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

20 Usando 2-oxo-1,2-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (31 mg, 0,12 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (53 mg, 0,18 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 11 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (42 mg, 66 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 535,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: ácido 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)benzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxílico

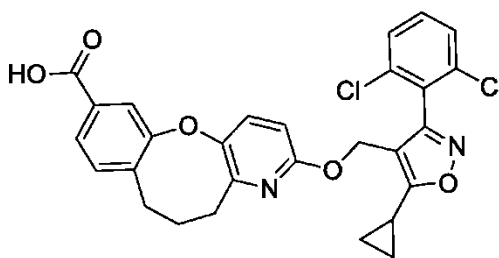
30 Usando metil 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)benzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (42 mg, 0,08 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 12 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (32 mg, 80 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 521,3 [M+H]⁺; y

- 35 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 2H).

Ejemplo 31: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxílico

40



Etapa 1: 4-acetil-3-hidroxibenzoato de metilo

- 45 A una solución de 4-bromo-2-hidroxiacetofenona (8,0 g, 37,2 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,6 g, 0,8 mmol) y trietilamina (7,6 g, 75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se puso en un autoclave y se agitó a 100 °C durante 24 h en atmósfera de monóxido de carbono (4,0 MPa). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,2 g, 100 %).

50 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 12,17 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-hidroxiopropanoil)-3-hidroxibenzoato de metilo

55

A una mezcla de 4-acetil-3-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 15,5 mmol) y 3-bromo-6-metoxi-2-carbaldehído (3,3 g, 15,0 mmol) en metanol (90 ml) se le añadió lentamente una solución de metóxido sódico en metanol (6,3 ml, 32 mmol, 5 M) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla

de reacción se inactivó con 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 25 %).

Etapa 3: 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)acriloil)-3-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-hidroxipropanoil)-3-hidroxibenzoato de metilo (1,6 g, 3,9 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,2 mmol), trietilamina (510 mg, 5,1 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,1 g, 5,1 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 3 h en un baño de hielo y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 98 %).

Etapa 4: 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)propanoil)-3-hidroxibenzoato de metilo

4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)acriloil)-3-hidroxibenzoato de metilo (4,0 g, 10,2 mmol), acetato sódico (4,2 g, 51 mmol) y p-toluenosulfonil hidrazida (9,5 g, 51 mmol) se disolvieron en una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml) y agua (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,8 g, 45 %).

Etapa 5: 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)propil)-3-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)propanoil)-3-hidroxibenzoato de metilo (1,8 g, 4,6 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) se le añadió trietilsilano (2,6 g, 23 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 75 %).

Etapa 6: 3-metoxi-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo

Usando 4-(3-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)propil)-3-hidroxibenzoato de metilo (600 mg, 0,6 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 3 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 300,0 [M+H]⁺.

Etapa 7: 3-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo

Usando 3-metoxi-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo (45 mg, 0,15 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (34 mg, 79 %).

Etapa 8: 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo

Usando 3-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo (50 mg, 0,18 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil) isoxazol (50 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 4 en forma de un aceite incoloro (34 mg, 52 %).
MS (ESI, ion pos.) m/z: 551,2 [M+H]⁺.

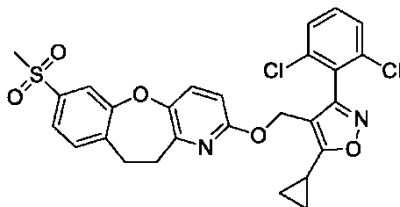
Etapa 9: ácido 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxílico

Usando 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7,8]oxocino[3,2-b]piridin-10-carboxilato de metilo (34 mg, 0,06 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 9 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 39 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 537,2 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 0,93 - 0,82 (m, 2H).

5 **Ejemplo 32:** 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridina



10 **Etapas 1:** 3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxipiridina

A una solución de (3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metanol (2,4 g, 11 mmol) (véase el método sintético descrito en Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, (1)16, 2865-2876) en diclorometano (150 ml) se le añadió secuencialmente trifetilfosfina (3,3 g, 12,7 mmol) y N-bromosuccinimida (1,78 g, 12,6 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 h en el baño de hielo. La mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la solución resultante se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,8 g, 91 %).

Etapas 2: ((3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metil)fosfonato de dietilo

25 Usando 3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxipiridina (2,8 g, 10 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 en forma de un aceite de color amarillo (3,4 g, 100 %).

Etapas 3: 4-bromo-2-(metoximetoxi)benzaldehído

30 Usando 4-bromosalicilaldehído (5,0 g, 25 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (6,0 g, 98 %).

35 **Etapas 4:** 3-bromo-2-(4-bromo-2-(metoximetoxi)estiril)-6-metoxipiridina

Usando ((3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metil)fosfonato de dietilo (3,4 g, 10 mmol) y 4-bromo-2-(metoximetoxi)benzaldehído (3,0 g, 12 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 en forma de un aceite de color amarillo (3,8 g, 88 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

Etapas 5: 3-bromo-2-(4-bromo-2-(metoximetoxi)fenetil)-6-metoxipiridina

45 Usando 3-bromo-2-(4-bromo-2-(metoximetoxi)estiril)-6-metoxipiridina (3,8 g, 8,9 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 79 %).

50 **Etapas 6:** 5-bromo-2-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)fenol

Usando 3-bromo-2-(4-bromo-2-(metoximetoxi)fenetil)-6-metoxipiridina (3,0 g, 7,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 93 %).

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Etapas 7: 7-bromo-2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridina

Usando 5-bromo-2-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)fenol (200 mg, 0,5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 50 %).

5 Etapa 8: 2-metoxi-7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina

En atmósfera de nitrógeno, 7-bromo-2-metoxi-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina (100 mg, 0,3 mmol), yoduro de cobre (6 mg, 0,03 mmol), L-prolina, sodio (9 mg, 0,07 mmol) y metilsulfonilo sódico (40 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (10 ml) y la mezcla se calentó a 95 °C y se agitó durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 30 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 306,1 [M+H]⁺.

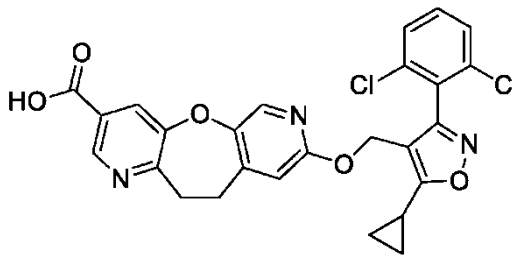
15 Etapa 9: 7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-2(1*H*)-ona

Usando 2-metoxi-7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina (200 mg, 0,7 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, 100 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 392,0 [M+H]⁺.

25 Etapa 10: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridina

Usando 7-(metilsulfonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-2(1*H*)-ona (190 mg, 0,65 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (240 mg, 0,8 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 11 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 60 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 557,0 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 1,29 - 1,27 (m, 2H), 1,19 - 1,11 (m, 2H).

35 Ejemplo 33: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxílico



40 Etapa 1: 5-bromo-6-yodonicotinato de metilo

A una mezcla de 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (8,0 g, 32 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió secuencialmente yoduro sódico (14 g, 93 mmol) y yoduro de trimetilsililo (7,0 g, 35 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,1 g, 74 %).

50 Etapa 2: 3-bromopiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo

A una mezcla de 5-bromo-6-yodonicotinato de metilo (5,0 g, 14,6 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (60 ml) y metanol (20 ml) se le añadió *trans*-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (N) (0,3 g, 0,44 mmol) y trietilamina (2,2 g, 21 mmol). La mezcla se puso en un autoclave y se agitó a 50 °C durante 5 h en atmósfera de monóxido de carbono (4,0 MPa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,3 g, 82 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 273,9 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

Etapla 3: 5-bromo-6-(hidroximetil)nicotinato de metilo

5 A una mezcla de 3-bromopiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (3,3 g, 12 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (50 ml) se le añadió secuencialmente cloruro de calcio (5,4 g, 48 mmol) y borohidruro sódico (1,1 g, 71 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 h en el baño de hielo. La mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 34 %).
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H).

Etapla 4: 5-bromo-6-(bromometil)nicotinato de metilo

15 A una mezcla de 5-bromo-6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (3,3 g, 12 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió secuencialmente trifenilfosfina (1,2 g, 4,6 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,7 g, 3,8 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 h en el baño de hielo. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 70 %).
20

Etapla 5: 5-bromo-6-((dietoxifosforil)metil)nicotinato de metilo

25 Una solución de 5-bromo-6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,9 g, 3 mmol) en fosfito de trietilo (35 ml) se calentó a 130 °C y se agitó durante 2,5 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el fosfito de trietilo se eliminó por evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,0 g, 90 %).
30

Etapla 6: 5-bromo-6-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)vinil)nicotinato de metilo

35 Usando 5-bromo-6-((dietoxifosforil)metil)nicotinato de metilo (1,0 g, 2,7 mmol) y 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-carbaldehído (0,64 g, 3,2 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 70 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 - 9,11 (m, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

Etapla 7: 5-bromo-6-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)etil)nicotinato de metilo

40 Usando 5-bromo-6-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)vinil)nicotinato de metilo (0,8 g, 2,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 70 %).
45

Etapla 8: metil 5-bromo-6-(2-(5-hidroxi-2-metoxipiridin-4-il)etil)nicotinato de metilo

50 Usando 5-bromo-6-(2-(2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)etil)nicotinato de metilo (0,6 g, 1,4 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (460 mg, 90 %).

Etapla 9: 8-metoxi-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxilato de metilo

55 Usando 5-bromo-6-(2-(5-hidroxi-2-metoxipiridin-4-il)etil)nicotinato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 50 %).
MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 287,0 [M+H]⁺.

Etapla 10: 8-oxo-7,8,10,11-tetrahidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxilato de metilo

60 Usando 8-metoxi-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,45 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 97 %).
MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 273,0 [M+H]⁺.
65

Etapla 11: 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-

3-carboxilato de metilo

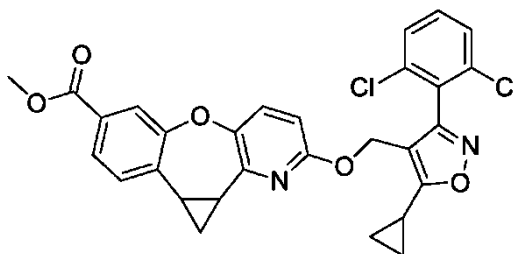
Usando 8-oxo-7,8,10,11-tetrahidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,44 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (160 mg, 0,53 mmol) como materiales de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 4 en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 20 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 538,0 [M+H]⁺.

Etapla 12: ácido 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxílico

Usando 8-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrooxepino[3,2-*b*:7,6-*c'*]dipiridin-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,07 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 9 del ejemplo 4 en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 26 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 524,0 [M+H]⁺; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).

Ejemplo 34: 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1a,10b-dihidro-1H-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino[3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo**Etapla 1: 3-metoxi-1a,10b-dihidro-1-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino[3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo**

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió sulfóxido de yoduro de trimetilo (1,77 g, 8,0 mmol) en dimetilsulfóxido (12 ml), se añadió lentamente hidruro sódico (300 mg, 2,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 2-metoxibenzo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (450 mg, 1,5 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (45 mg, 9,5 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 298,1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 3-oxo-1a,2,3,10b-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino[3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo

Usando 3-metoxi-1a,10b-dihidro-1H-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino [3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo (45 mg, 0,15 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (36 mg, 85 %).

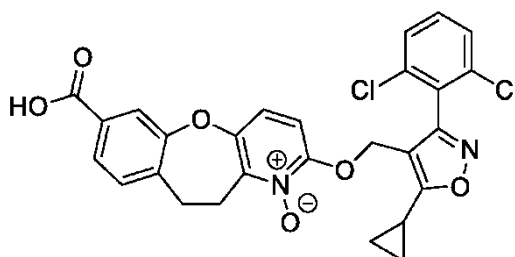
MS (ESI, ion pos.) m/z: 284,0 [M+H]⁺.

Etapla 3: 3-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-1a,10b-dihidro-1H-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino[3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo

Usando 3-oxo-1a,2,3,10b-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclopropra[4,5]oxepino[3,2-*b*]piridin-8-carboxilato de metilo (36 mg, 0,13 mmol) y 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (53 mg, 0,18 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 11 del ejemplo 3 en forma de un sólido de color amarillo claro (42 mg, 60 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 549,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: 7-carboxi-2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenczo[6,7]oxepino[3,2-*b*]piridin-1-óxido



Etapa 1: 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-7-(metoxicarbonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-1-óxido

5 A una solución de 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (190 mg, 0,35 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (130 mg, 0,7 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (diclorometano/acetato de etilo (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 20 %).

15 MS (ESI, ion pos.) m/z: 553,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: 7-carboxi-2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-1-óxido

20 Se disolvió 2-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-7-(metoxicarbonil)-10,11-dihidrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]piridin-1-óxido (40 mg, 0,07 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) y se añadió hidróxido sódico (17 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1 M (2 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2).

25 Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (diclorometano/metanol (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 53 %).

MS (ESI, ion pos.) m/z: 539,1 [M+H]⁺; y

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 4H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,23 - 1,17 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 36: Ensayo de TR-FRET (por las siglas del inglés *Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer*, Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) con coactivador del receptor X farnesoide

1. Método de ensayo

40 Los kits PV4833 se adquirieron en Invitrogen.

En primer lugar, la cantidad necesaria del compuesto se pesó y se disolvió en DMSO al 100 % a la concentración máxima de 3 000 μM. La solución se diluyó a la concentración máxima en DMSO a través de una dilución en serie con factor 3 para obtener 10 concentraciones;

45 En segundo lugar, las soluciones de diferentes concentraciones, preparadas anteriormente, se diluyeron a un factor de 100 con un tampón suministrado en el kit, se mezclaron y después se añadieron 10 μl de la solución diluida a una placa de 384 pocillos;

50 En tercer lugar, la proteína recombinante FXR del receptor nuclear se diluyó con un tampón para dar una concentración de 4x, y se añadieron 5 μl del diluyente a la placa de 384 pocillos de la segunda etapa;

55 En cuarto lugar, con un tampón, la fluoresceína-SRC2-2 (*steroid receptor coactivator 2*, coactivador 2 del receptor de esteroides) y el anticuerpo anti-GST Tb, se diluyeron con un tampón para dar una concentración de 4x respectivamente. Después, los dos reactivos se mezclaron y 10 μl de la mezcla se añadieron a la placa de 384 pocillos de la tercera etapa;

Finalmente, la solución de la placa de 384 pocillos anterior, se mezcló uniformemente por centrifugación y después se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se utilizó el criterio de evaluación TR-FRET para medir la solución a longitudes de onda de 520 nm, 495 nm y 337 nm. Los valores de CE50 se calcularon de acuerdo con el valor medido de ER = 520 nm/495 nm.

5

2. Resultados del ensayo: véase la tabla 2

Tabla 2 Resultados del ensayo de la actividad del coactivador de la proteína del receptor X farnesoide mediante TR-FRET

Compuesto N.º	CE ₅₀ (nM)	Compuesto N.º	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	18	Ejemplo 15	35
Ejemplo 2	4	Ejemplo 17	23
Ejemplo 3	37	Ejemplo 19	6
Ejemplo 4	46	Ejemplo 27	12
Ejemplo 5	6	Ejemplo 29	11
Ejemplo 6	55	Ejemplo 30	27
Ejemplo 7	15	Ejemplo 31	56
Ejemplo 9	38	Ejemplo 32	54
Ejemplo 11	56	Ejemplo 33	18

10

3. Conclusión:

Los valores de CE50 de la Tabla 2, indicaron que los compuestos de la presente invención mostraron buena actividad y desempeñaron un buen papel en la regulación de la proteína del receptor X farnesoide.

15

Ejemplo 37: Ensayo farmacocinético

1. Método de ensayo

20 Animales de experimentación: seis ratas SD adultas y sanas (adquiridas en Hunan Slack King of Laboratory Animal Co. Ltd.) se dividieron en dos grupos, tres ratas en cada grupo, y los dos grupos recibieron una inyección intravenosa y una administración oral, respectivamente.

25 Preparaciones de fármacos: se pesó una cantidad de un compuesto de la presente invención y se añadió DMSO al 5 %, Kolliphor HS15 al 10 % y solución salina al 85 % (0,9 %) para dar concentraciones específicas de la solución del compuesto.

30 Administración y recogida de muestras: los animales estuvieron en ayunas durante 12 h hasta recibir la administración, alimentándose 3 h después de la mismas. Las patas traseras de ratas SD de un grupo recibieron inyección intravenosa (IV, 1 mg/kg) y las del otro grupo recibieron administración oral (PO, 5 mg/kg) respectivamente. Después, se extrajo sangre de la vena de la cola de la rata en los puntos temporales 0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h respectivamente, y el volumen de sangre era de aproximadamente 200-400 µl/puntos temporales. Después de la extracción de sangre completa en cada punto temporal, la sangre extraída se colocó en un tubo anticoagulante con K2EDTA y el tubo se colocó en la incubadora con compresas de hielo. Todas las

35 muestras se centrifugaron durante 5 minutos a 4° C a 4 600 r/min en 15 minutos. El plasma se separó y se recogió. Las concentraciones de los diferentes compuestos en el plasma de las ratas después de la administración, se midieron utilizando el método de LC/MS/MS, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon de acuerdo con la curva de concentración de fármaco frente al tiempo.

40 Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención se ensayaron con el experimento anterior, y los parámetros farmacocinéticos se mostraron en la Tabla 3.

2. Resultados del ensayo

Tabla 3 Actividad farmacocinética del compuesto de la invención

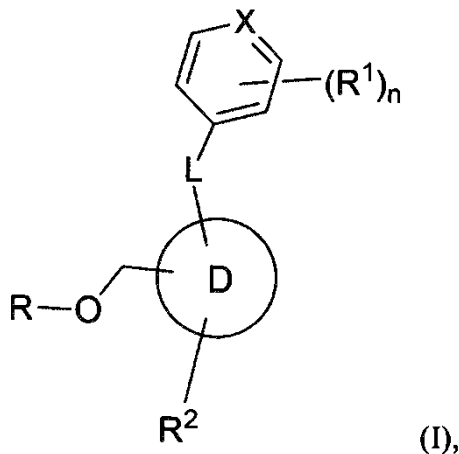
Compuesto N.º	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	F(%)	ABC _{inf} (h*ng/ml)	ABC _{último} (h*ng/ml)	Cl (ml/min/kg)	C _{máx} (ng/ml)	TMP _{inf} (h)	T _{1/2} (h)	T _{máx} (h)	V _{ss} (l/kg)
Ejemplo 2	iv	1	189,7	1210	1180	14	2560	1,05	1,82	0,08	0,86
	vía oral	5		11300	11200	/	9970	2,35	4,16	0,33	/
Ejemplo 4	iv	1	44,7	878	877	19	1900	0,4	0,5	0,08	0,45
	vía oral	5		1980	1960	/	1800	1,37	4,9	0,33	/
Ejemplo 5	iv	1	62,6	941	926	18	2420	0,76	1,56	0,08	0,82
	vía oral	5		3350	2900	/	1300	8,57	11,7	0,33	/
Ejemplo 17	iv	1	67,7	1840	1840	50	4280	0,32	0,43	0,08	0,89
	vía oral	5		6240	6230	/	5960	0,84	0,79	0,33	/

Conclusiones: La Tabla 3 indica que la concentración en sangre y los niveles de exposición de las ratas eran altos después de la administración oral de los compuestos de la presente invención, la velocidad de eliminación del compuesto fue baja y la biodisponibilidad del compuesto fue alta. Por tanto, los compuestos de la presente invención tenían buenas características farmacocinéticas.

REIVINDICACIONES

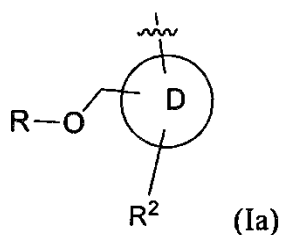
1. Un compuesto que tiene la fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



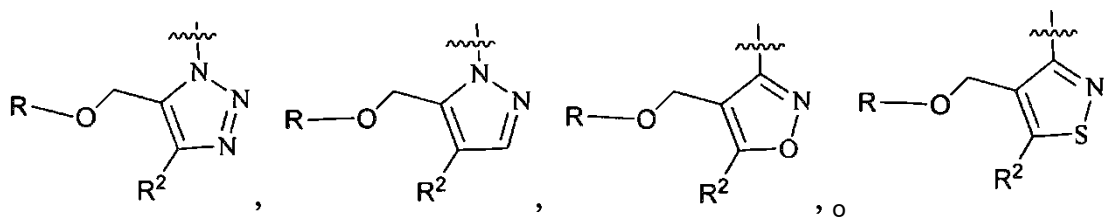
en la que:

10 X es N o CH;



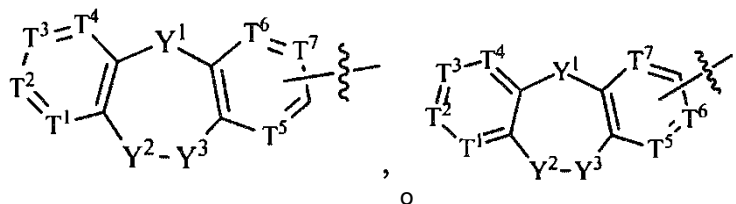
de la fórmula (I) es:

15



L es un enlace o $-(CR^3R^4)_r$;
R es

20



en las que cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^8 ;

25 cada uno de $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6$ y T^7 es independientemente CH, $\oplus N-O^-$ o N;

Y^1 es $-O-$, $-S(=O)_t$, $-NR^5-$, $-(CR^6R^7)_r$ o $-C(=O)-$;

cada uno de Y^2 y Y^3 es independientemente $-O-$, $-S(=O)_t$, $-NR^5-$, $-CR^6R^7-$, $-(CR^6R^7)_r$ o $-C(=O)-$, o Y^2 se une a Y^3

para formar $-CR^6=CR^7-$;

en donde CR^6R^7 de $-(CR^6R^7)-$ está sustituido independiente y opcionalmente con $-O-$, $-S(=O)-$ o $-NR^5-$;

y es 1, 2 o 3;

cada R^5 es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido con halo o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; y

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido con halo o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 , junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{2-9} ;

cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{2-9} , alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, I o haloalquilo C_{1-4} ; cada R^8 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , $-L^1-C(=O)OR^{15}$, $-L^1-S(=O)_2R^{16}$, $-O-L^2-C(=O)OR^{15}$, $-O-L^2-S(=O)_2R^{16}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$, $-C(=NR^{17})NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{17})-L^3-C(=O)OR^{15}$ o ciano; o dos R^8 , junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{2-9} ; o dos R^8 , junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} ; en donde R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;

cada R^{15} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{16} es independientemente H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o $-NR^{17}R^{18}$;

cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

cada L^1 es independientemente un enlace o alquileo C_{1-6} ;

cada L^2 es independientemente alquileo C_{1-6} ;

cada L^3 es independientemente un enlace o alquileo C_{1-4} ;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada f es independientemente 0 o 1;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

en donde cada uno de dichos hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} de R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más R^9 y

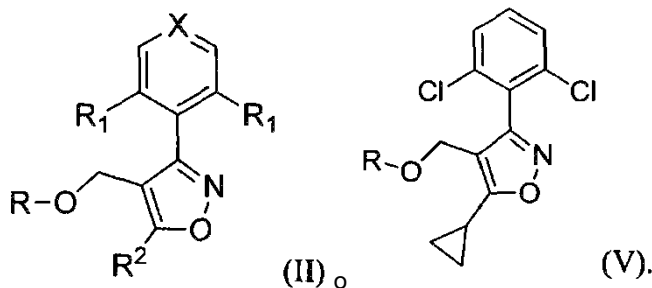
cada uno de R^9 y R^{19} es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

cada R^1 es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;

R^2 es H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-3} , heterociclilo C_{2-9} , alquilamino C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} .

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II) o la fórmula (V) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo,



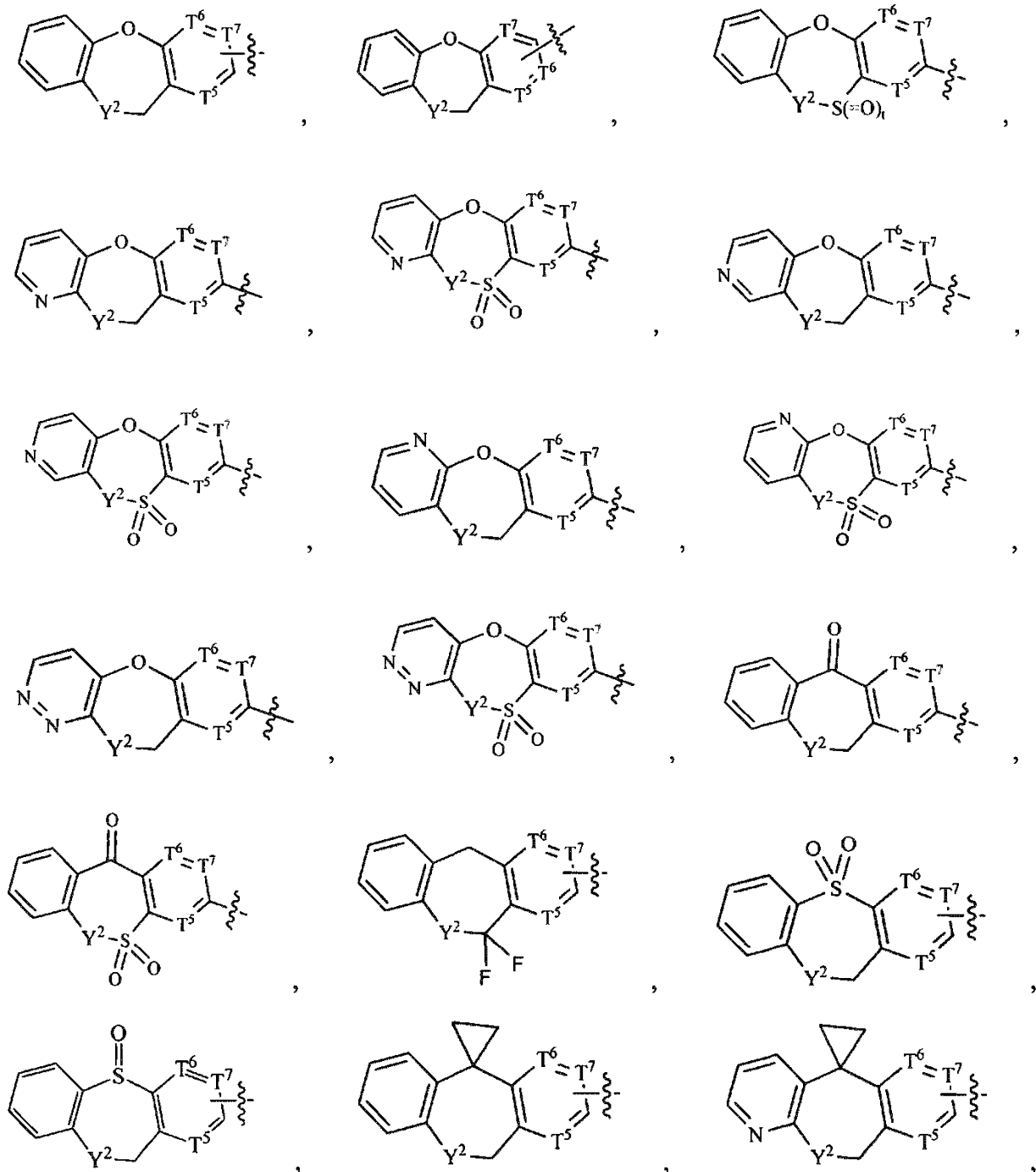
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que

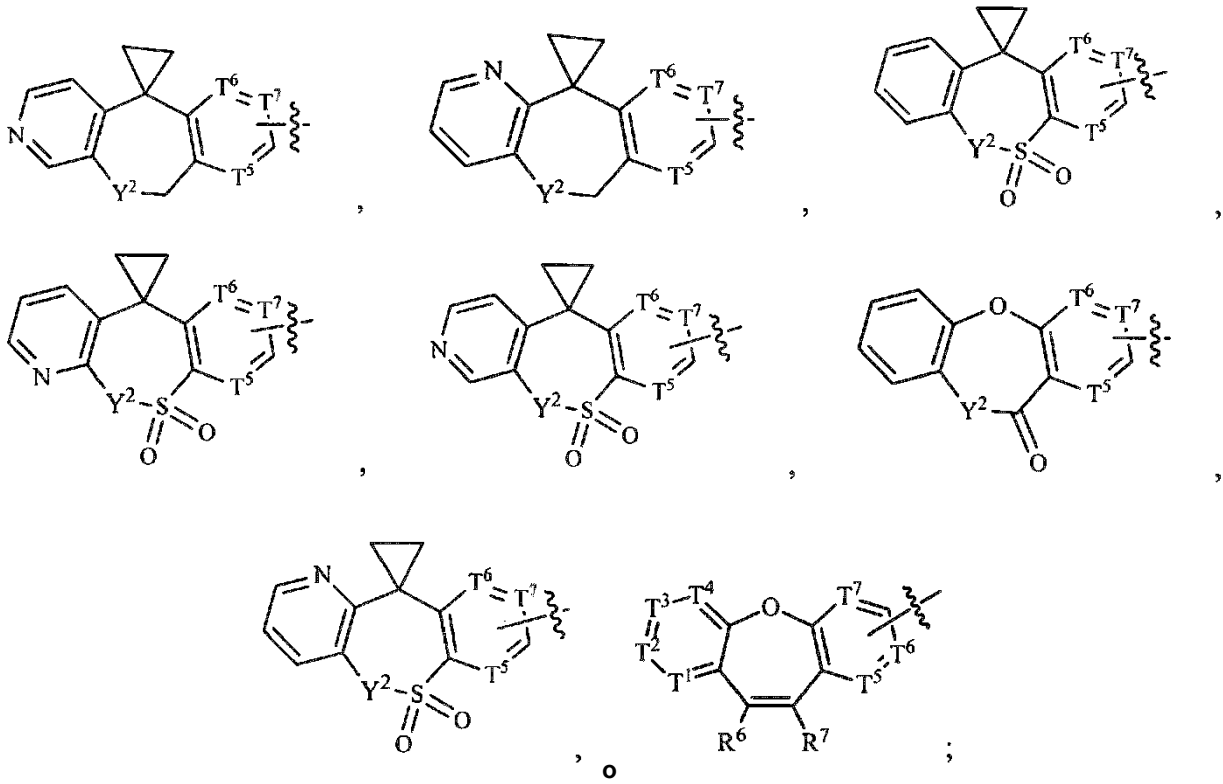
cada R^5 es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-3} , aminoalquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , fenilo o bencilo; y

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₃, fenilo o bencilo; o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₂₋₆.

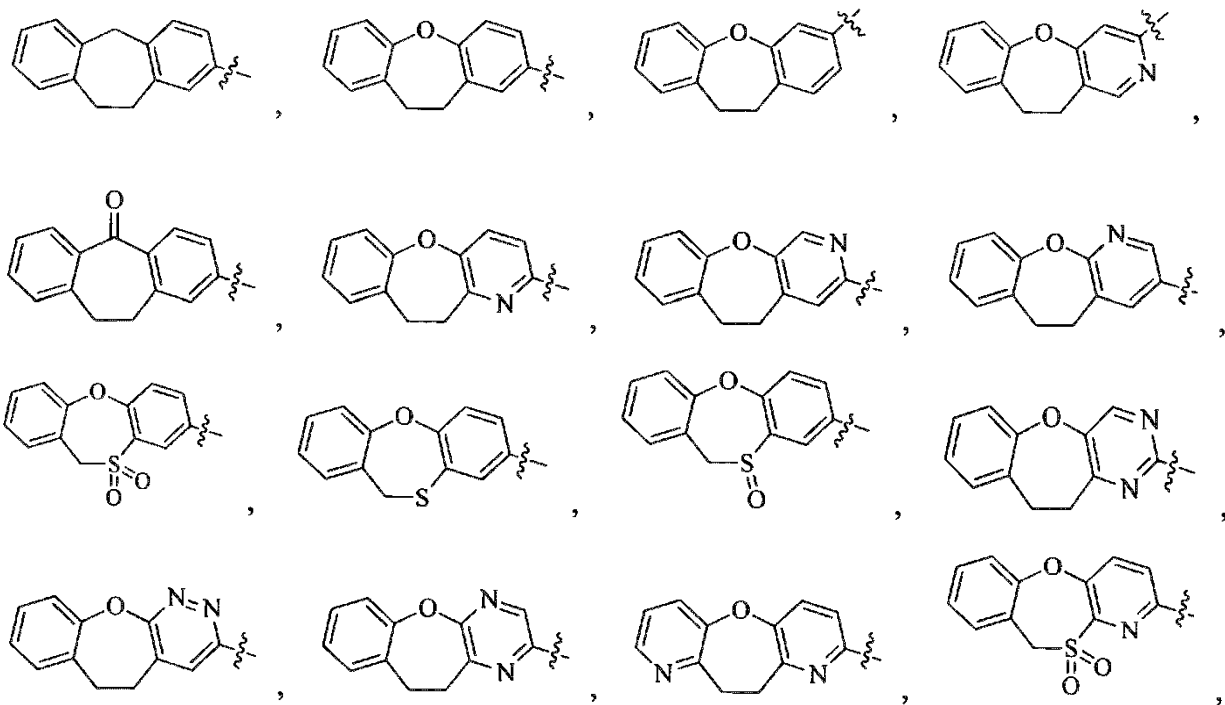
5

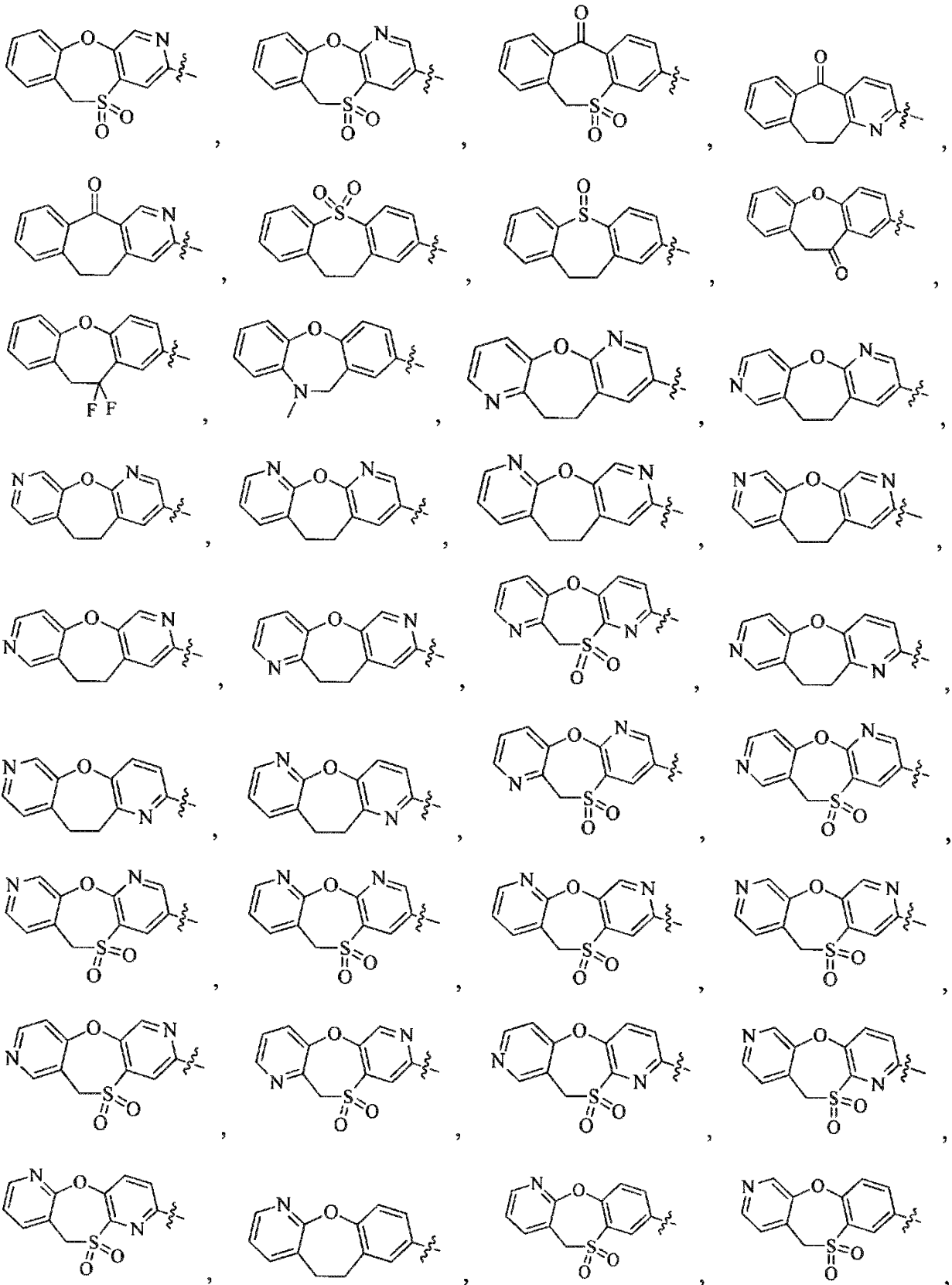
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R es:

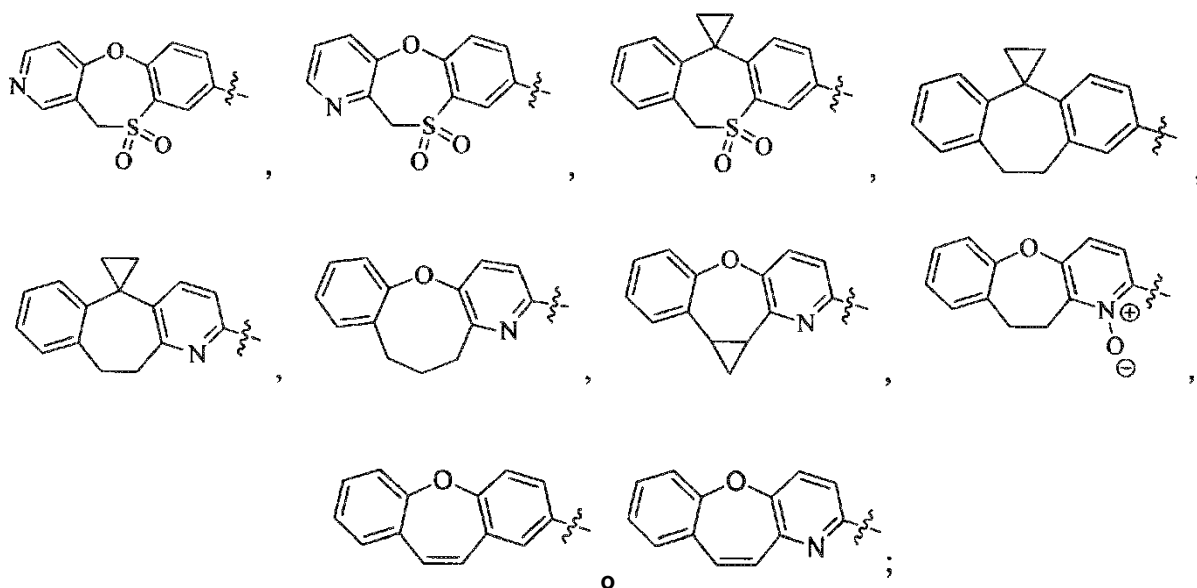




y en las que cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸.







5 y
 en las que cada resto representado por R está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

10 cada R⁸ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(=O)OR¹⁵, -S(=O)₂R¹⁶, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁷)S(=O)₂R¹⁶, -C(=O)NH-alquilenos C₁₋₄-S(=O)₂OR¹⁵, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-C(=O)OR¹⁵ o ciano; o dos R⁸, junto con el mismo átomo de C al cual están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclillo C₂₋₉; o dos R⁸, junto con los átomos adyacentes de C a los cuales están unidos, forman independiente y opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆, heterociclillo C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; en donde cada

R⁸ está opcional e independientemente sustituido con uno o más R¹⁹;

15 cada R¹⁵ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

20 cada R¹⁶ es H, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o -NR¹⁷R¹⁸; y

cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₃.

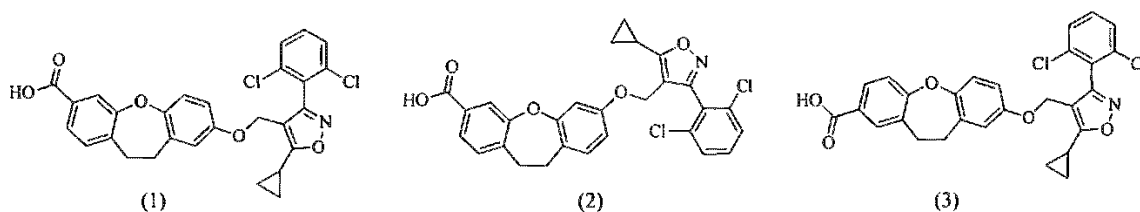
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

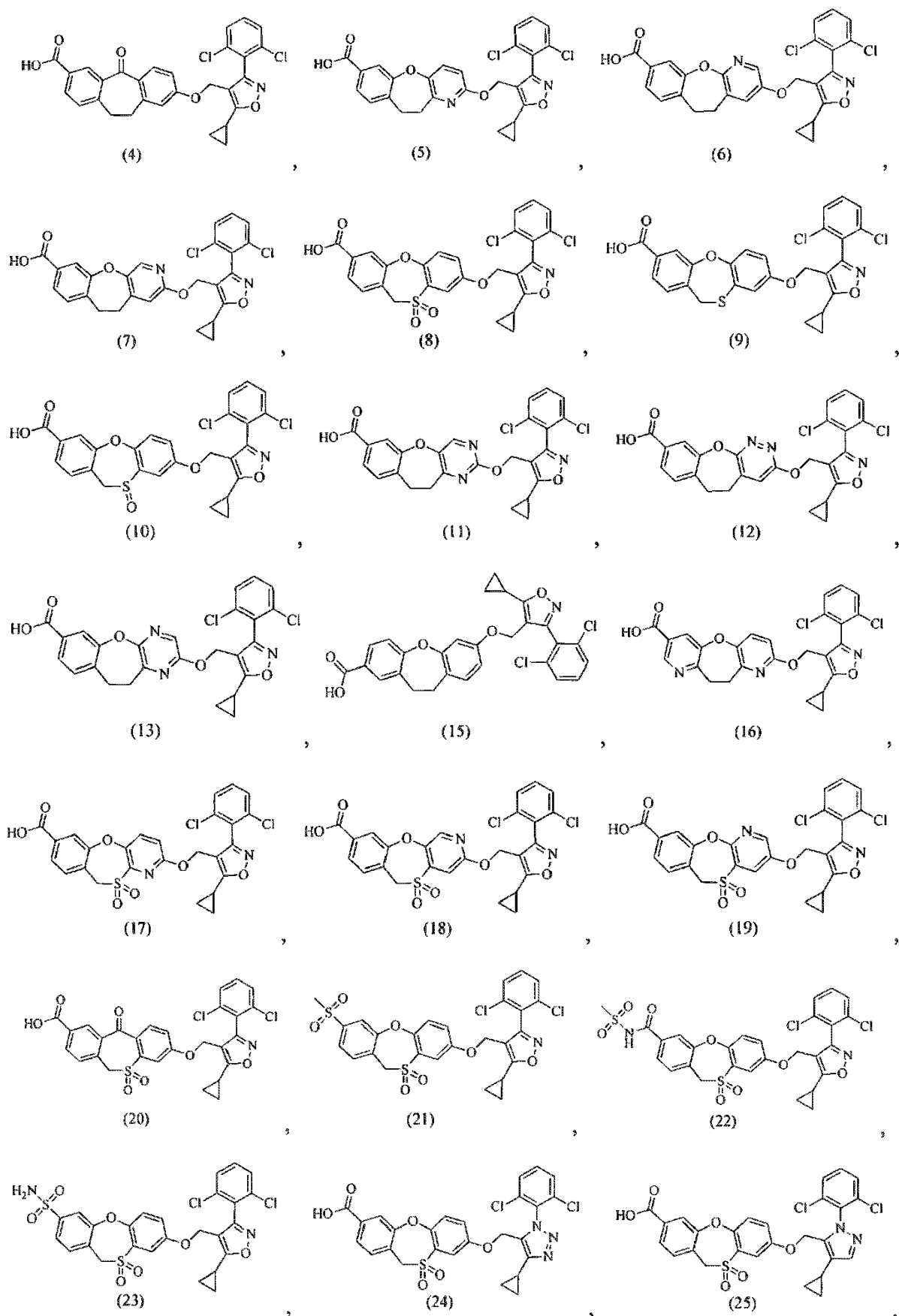
25 cada R¹ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *terc*-butiloxi, difluorometiloxi o trifluorometiloxi y cada R² es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo, dimetilamino, difluorometilo, trifluorometilo, *terc*-butiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, metoximetilo, isopropoximetilo, *terc*-butoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxiranilo o pirrolidinilo.

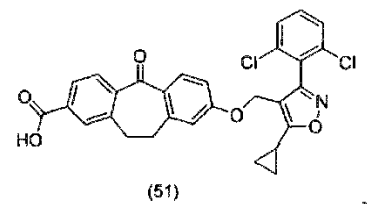
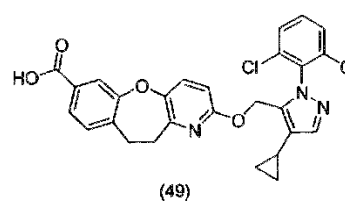
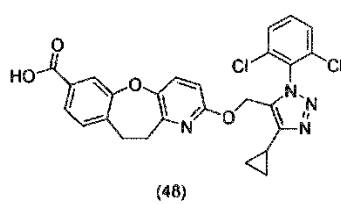
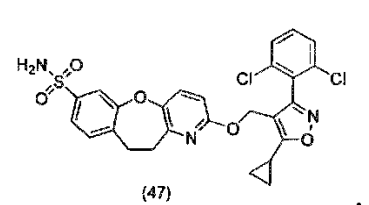
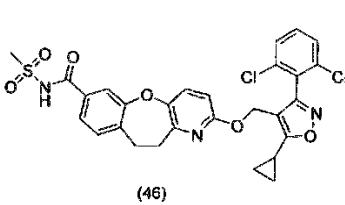
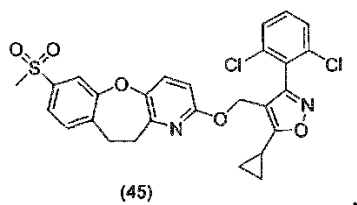
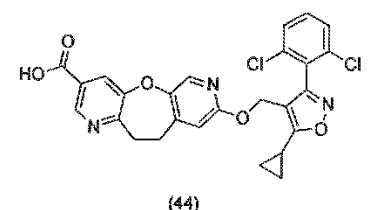
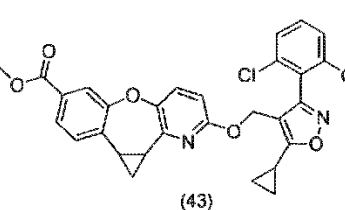
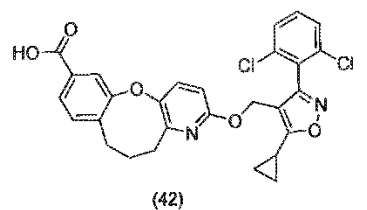
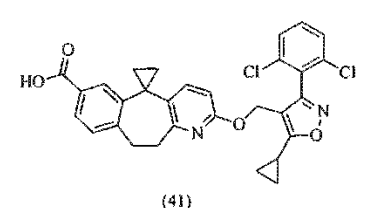
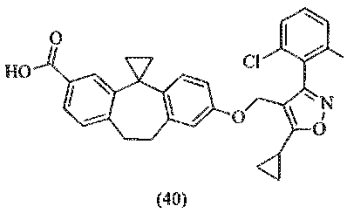
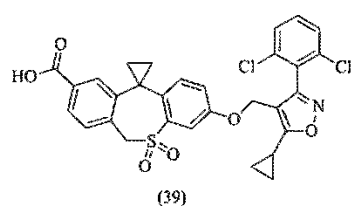
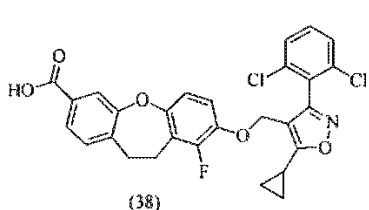
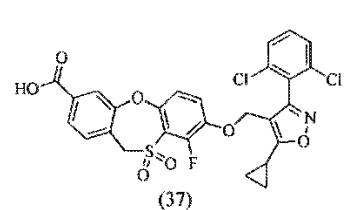
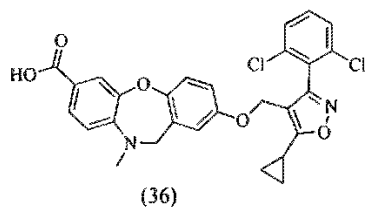
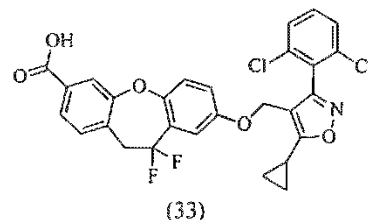
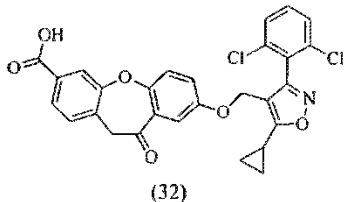
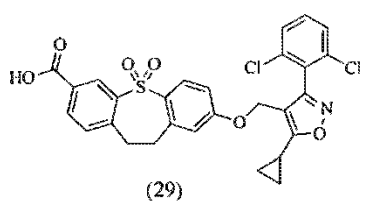
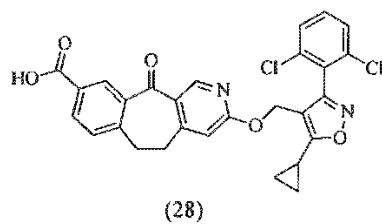
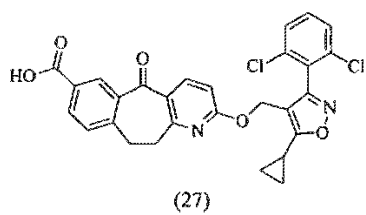
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde

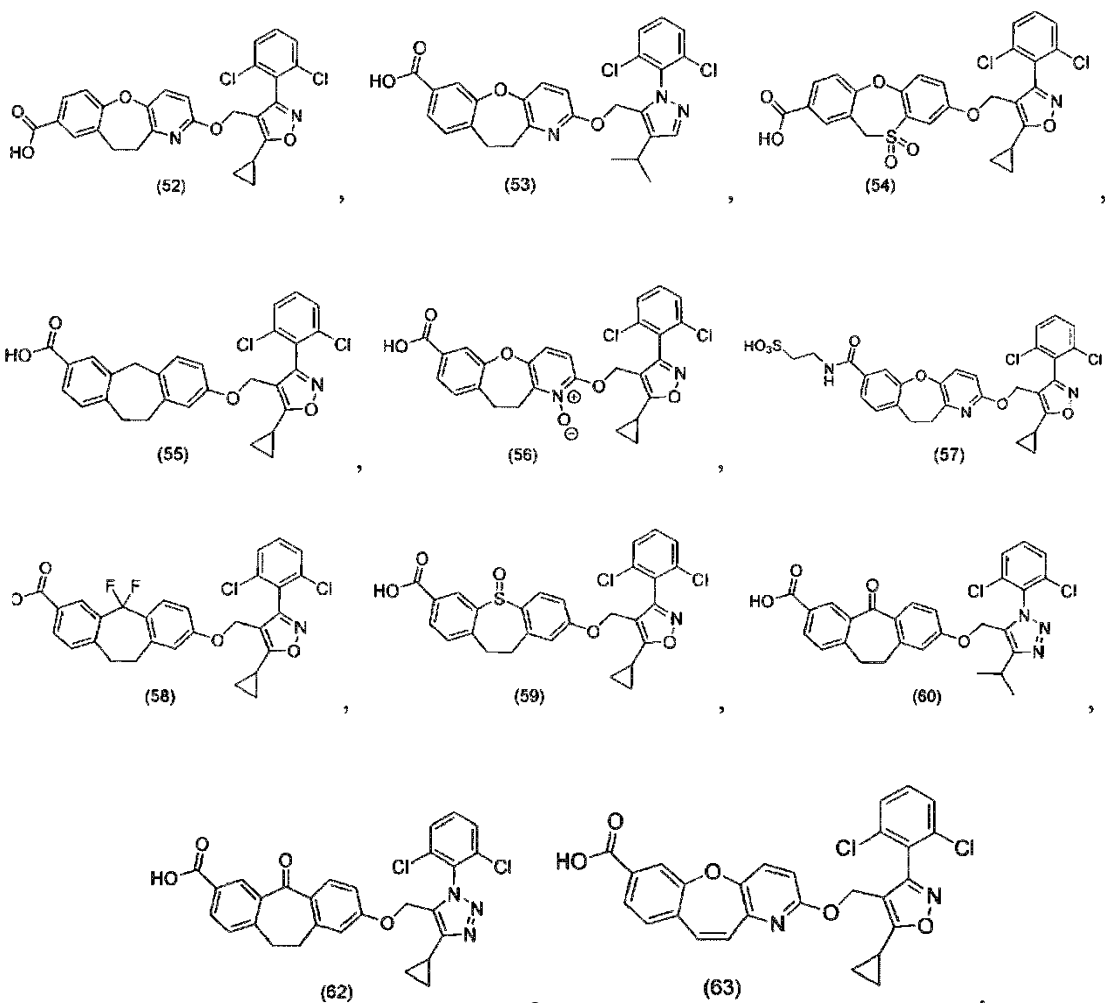
30 cada R⁸ es independientemente H, deuterio, F, Cl, Br, I, hidroxilo, nitro, amino, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -COOH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NHS(=O)₂-fenilo, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-S(=O)₂OH, -C(=O)NH-alquilen C₁₋₄-C(=O)OH, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)₂ o ciano.

35 10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las estructuras siguientes o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo:









5

10 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un transportador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

15 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso para prevenir, manejar, tratar o disminuir una enfermedad mediada por el FXR en un paciente; en donde la enfermedad mediada por el FXR es una enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, una enfermedad relacionada con dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad hiperproliferativa, fibrosis, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad relacionada con el hígado y la vesícula biliar.

20 13. El compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular comprende aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunción sexual, ictus o trombosis;

25 en donde la obesidad y el síndrome metabólico comprenden resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, nivel en sangre elevado de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, anemia aguda, neutropenia, dislipidemia, diabetes tipo II, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o la combinación de trastornos por diabetes y un IMC anormalmente alto;

30 en donde la enfermedad hiperproliferativa comprende carcinoma hepatocelular, adenomatoso, poliposis, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de membrana, cáncer de esófago de Barrett y otras formas de enfermedad del tracto gastrointestinal o tumor hepático;

35 en donde la fibrosis, la enfermedad inflamatoria y la enfermedad relacionada con el hígado y la vesícula biliar comprenden enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colestasis, fibrosis del hígado, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), fibrosis quística, lesión del conducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, hepatitis B, enfermedad sebácea, cirrosis hepática provocada por el alcohol,

obstrucción biliar, colelitiasis, colitis, ictericia en recién nacidos, prevención de enfermedad relacionada con riboflavina o sobrecrecimiento bacteriano intestinal.