



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021015688-7 A2



(22) Data do Depósito: 14/02/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 26/10/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE AMIDA SUBSTITUÍDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DO RECEPTOR DO FARNESOIDE X

(51) Int. Cl.: C07D 213/24; C07D 231/12; C07D 271/06; C07D 403/12; C07D 407/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/02/2019 US 62/806,060.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): DEAN A. WACKER; SUSHEEL JETHANAND NARA; SRINIVAS CHERUKU; KANDHASAMY SARKUNAM; FIROZ ALI JAIPURI; SOODAMANI THANGAVEL; RISHIKESH NARAYAN; SRINIVAS JOGI; PAVAN KALYAN KATHI.

(86) Pedido PCT: PCT US2020018211 de 14/02/2020

(87) Publicação PCT: WO 2020/168149 de 20/08/2020

(85) Data da Fase Nacional: 10/08/2021

(57) Resumo: COMPOSTOS DE AMIDA SUBSTITUÍDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DO RECEPTOR DO FARNESOIDE X. A presente invenção refere-se a compostos de Formula (I): ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal do mesmo, em que Q é: (i) halo, ciano, hidroxila, -NRxRx, -C(O)OH, -C(O)NH2, C1-6 alquila substituída com zero a 6 R1a, ou -P(O)R1cR1c; ou (ii) -L-R1; e A, X1, X2, X3, X4, Z1, Z2, R1, R1a, R1c, R2, R3a, R3b, Rx, L, a, b, e d são no presente documento definidos. Também são descritos métodos de utilização destes compostos para modular a atividade do receptor do farnesoide X (FXR); composições farmacêuticas compreendendo estes compostos; e métodos de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associada à desregulação de FXR, como fibrose patológica, rejeição de transplante, câncer, osteoporose e distúrbios inflamatórios, usando os compostos e composições farmacêuticas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE AMIDA SUBSTITUÍDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DO RECEPTOR DO FARNESOIDE X".**

REFERÊNCIA CRUZADA

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Nº de Série 62/806.060 depositado em 15 de Fevereiro de 2019, que está incorporado neste documento em sua totalidade.

DESCRIÇÃO

[002] A presente invenção refere-se geralmente a compostos de amida substituída úteis como moduladores do receptor do farnesoide X (FXR), composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e para sua terapia de uso, especialmente no tratamento ou profilaxia de doenças, distúrbios e condições para os quais um modulador de FXR é indicado.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] FXR ou NR1H4 (receptor nuclear da subfamília 1, grupo H, membro 4) é um receptor nuclear que pode ativar a expressão de genes alvo específicos de uma maneira dependente de ligante. O FXR é expresso no fígado, ao longo do trato gastrointestinal, cólon, ovário, glândula adrenal, rim e na vesícula biliar e árvore biliar em humanos. FXR forma um heterodímero com Receptor do Retinoide X (RXR) e liga-se a elementos de resposta específicos em genes alvo para regular a transcrição do gene (BM Forman *et al.*, Cell 1995; 81: 687; W. Seol *et al.*, Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). O heterodímero FXR/RXR liga-se tipicamente a uma repetição invertida de uma sequência de hexanucleotídeo de consenso (AGGTCA) separada por um único nucleotídeo, isto é, uma sequência IR-1. Os ligantes fisiológicos relevantes de FXR são ácidos biliares incluindo ácido quenodesoxicólico e seu conjugado de taurina (D. J. Parks *et al.*, Science 1999; 284: 1365; M. Makishima *et al.*, Science 1999; 284: 1362). A ativação de FXR regula

a expressão de múltiplos genes que codificam enzimas e transportadores envolvidos na síntese, influxo e efluxo de ácido biliar do fígado e intestino, resultando em uma redução líquida nos ácidos biliares endógenos totais em um ciclo de realimentação negativo. FXR está envolvido na sinalização parácrina e endócrina pela super-regulação da expressão do Fator de Crescimento de Fibroblasto 15 (roedores) ou 19 (primatas) de citocina, que também pode contribuir para a regulação das concentrações de ácido biliar (Holt *et al.*, Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki *et al.*, Cell Metab 2005; 2: 217). Portanto, o FXR é considerado um regulador mestre da homeostasia dos ácidos biliares.

[004] Um uso de agonistas de FXR é para o tratamento de doenças em que os ácidos biliares são desregulados, incluindo doenças colestáticas (por exemplo, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária) que podem levar a fibrose, cirrose, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, insuficiência hepática e morte. Embora as concentrações elevadas de ácidos biliares no fígado tenham efeitos deletérios, os ácidos biliares também afetam a microflora e a integridade do intestino delgado. A obstrução do fluxo biliar em humanos ou roedores causa proliferação de bactérias intestinais e lesão da mucosa, que pode levar à translocação bacteriana através da barreira mucosa e infecção sistêmica (Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154). Camundongos sem FXR aumentaram os níveis ileais de bactérias e uma barreira epitelial comprometida, enquanto a ativação do FXR intestinal desempenha um papel importante na prevenção do supercrescimento bacteriano e na manutenção da integridade do epitélio intestinal (Inagaki *et al.*, Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925). Com o tempo, camundongos nulos de FXR desenvolvem espontaneamente carcinoma hepatocelular, e isso pode ser anulado pela reativação seletiva de FXR no intestino (Degirolamo *et al.*, Hepatologi 61: 161-170). A ativação farmacológica de FXR com um agonista de molécula peque-

na ou expressão transgênica de FXR no intestino pode normalizar as concentrações de ácido biliar, diminuir a proliferação celular nos dutos biliares hepáticos e reduzir a infiltração de células inflamatórias, área de necrose e fibrose hepática em modelos de roedores de colestase (Liu *et al.*, J. Clin. Invest. 2003; 112: 1678-1687; Modica *et al.*, Gastroenterology. 2012; 142: 355-365). Alguns desses efeitos benéficos observados em modelos pré-clínicos de colestase foram trasladados para pacientes humanos, e o agonista de FXR, ácido obeticólico (OCA ou OCALIVATM), foi aprovado para o tratamento de cirrose biliar primária

(<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

[005] Além de controlar a homeostasia do ácido biliar, os agonistas de FXR regulam a expressão hepática de centenas de genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo e transporte de colesterol e lipídeos, homeostasia da glicose, inflamação, quimiotaxia e apoptose, entre outras vias (Zhan *et al.*, PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger *et al.*, J Hepatol 2016; 64: 1158-1166). Consistente com esses amplos efeitos na expressão gênica, os agonistas de FXR também foram investigados em modelos pré-clínicos de fibrose, câncer, doenças inflamatórias e distúrbios metabólicos, incluindo dislipidemia, obesidade, diabetes tipo 2, doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) e síndrome metabólica (Crawley, Expert Opin. Ther. Patentes 2010; 20:1047-1057).

[006] Os agonistas do FXR também estão sendo investigados em ensaios clínicos em humanos para o tratamento de NAFLD, uma forma mais avançada de doença da esteatose hepática, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e complicações associadas. NAFLD é uma das causas mais comuns de doença hepática crônica no mundo hoje (Vernon *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:274-285). Os fatores de risco

para o desenvolvimento de NAFLD incluem obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. Em um ensaio clínico de 6 semanas em pacientes com DM2 com NAFLD, o agonista de FXR OCA melhorou estatisticamente a sensibilidade à insulina e reduziu o peso corporal, mostrando efeitos benéficos sobre alguns desses fatores de risco (Mudaliar *et al.*, *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582). NASH é a forma mais grave e progressiva de NAFLD e inclui os achados histológicos de esteatose hepática, inflamação e degeneração em balão com quantidades variáveis de fibrose pericelular (Sanyal *et al.*, *Hepatology* 2015; 61:1392-1405). Em um ensaio clínico de 72 semanas em pacientes com NASH, OCA melhorou estatisticamente a esteatose hepática, inflamação lobular, e balonismo de hepatócitos e fibrose, conforme avaliado por análises histológicas de biópsias hepáticas (Neuschwander-Tetri *et al.*, *Lancet* 2015; 385: 956-965). Esses dados também sugerem o potencial para os agonistas de FXR mostrarem benefícios nos resultados clínicos, uma vez que NASH é a segunda causa principal de carcinoma hepatocelular (HCC) e transplante de fígado nos Estados Unidos (Wong *et al.*, *Hepatology* 2014; 59: 2188-2195).

[007] Os requerentes encontraram compostos úteis para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associada à atividade do receptor do farnesoide X (FXR) em um paciente com necessidade dos mesmos. Esses compostos são fornecidos para serem úteis como produtos farmacêuticos com estabilidade, biodisponibilidade, índice terapêutico e valores de toxicidade desejáveis que são importantes para seu fármaco.

SUMARIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I), bem como seus subgêneros e espécies, incluindo estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos mes-

mos, que são úteis como moduladores de FXR.

[0009] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos.

[0010] Os compostos de Fórmula (I) e composições compreendendo os compostos de Fórmula (I) podem ser usados em terapia, sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0011] A presente invenção também fornece processos e intermediários para preparar os compostos de Fórmula (I) e/ou seus sais.

[0012] Os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associado à atividade do receptor do farnesoide X (FXR) em um paciente que necessite de tal tratamento por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao paciente. A doença, distúrbio ou condição podem estar relacionados à fibrose patológica. Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com um ou mais compostos da presente invenção, ou em combinação com um ou mais, por exemplo, um a dois, outros agentes terapêuticos.

[0013] Os compostos da invenção podem ser usados, como um único agente ou em combinação com outros agentes, no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição selecionado dentre esteatohepatite não alcoólica (NASH), doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD), doença renal crônica, doença renal diabética, colangite esclerosante primária (PSC) e cirrose biliar primária (PBC). Os compostos da invenção podem ser usados, como um agente único ou

em combinação com outros agentes, no tratamento de fibrose pulmonar idiopática (IPF).

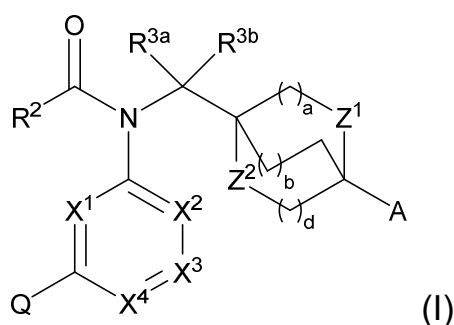
[0014] Os compostos da invenção podem ser usados para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um paciente que necessite de tal tratamento.

[0015] Outras características e vantagens da invenção ficarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada e reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0016] O presente pedido fornece compostos, incluindo todos os estereoisômeros, solvatos, profármacos e suas formas de sal e solvato farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a Fórmula (I). O presente pedido também fornece composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo e, opcionalmente, pelo menos um agente terapêutico adicional. Além disso, o presente pedido fornece métodos para tratar um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio modulado por FXR, como, por exemplo, fibrose biliar, fibrose hepática, fibrose renal, doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), colangite esclerosante primária (PSC), cirrose biliar primária (PBC) e fibrose pancreática, por administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, e opcionalmente em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0017] O primeiro aspecto da presente invenção fornece pelo menos um composto de Fórmula (I):



ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, em que:

X^1 é CR^{5a} ou N;

X^2 é CR^{5b} ou N;

X^3 é CR^{5c} ou N;

X^4 é CR^{5d} ou N; contanto que zero, 1, ou 2 de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 seja N;

Z^1 e Z^2 são independentemente CH_2 ou O; contanto que pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 seja CH_2 ;

a é zero ou 1;

b é zero, 1, ou 2;

d é zero, 1, ou 2; contanto que Z^1 e Z^2 sejam cada qual CH_2 quando a, b, e d forem cada qual zero;

Q é:

(i) halo, ciano, hidroxila, $-NR^xR^x$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou $-P(O)R^{1c}R^{1c}$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1d}R^{1d}C(O)-$, $-C(O)-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1e}-$, $-C(O)NR^{1e}C(O)-$, $-NR^{1e}-$, $-NR^{1e}C(O)-$, $-NR^{1e}C(O)O-$, $-NR^{1e}C(O)NR^{1e}-$, $-NR^{1e}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1e}-$;

R^1 é C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou um grupo cíclico selecionado a partir de carbociclila de 3 a 8 membros, arila de 6 a 10 membros, heterociclila de 4 a 10 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 3 R^{1b} ; contanto que quando R^1 seja o referido grupo cíclico, Z^1 e Z^2

sejam cada qual CH₂;

cada R^{1a} é independentemente halo, hidroxila, -NR^wR^w, oxo, ciano, C₁₋₃ alcóxi, C₁₋₃ haloalcóxi, -C(O)OR^x, -C(O)NR^wR^w, ou -NR^xC(O)R^y;

cada R^{1b} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, -NH₂, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, -NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquil)₂, -NR^xC(O)(C₁₋₆ alquila), ou C₃₋₆ cicloalquila, em que cada dentre os referidos alquila, alcóxi, e cicloalquila é substituído com zero a 6 R^{1a};

cada R^{1c} é independentemente C₁₋₆ alquila;

cada R^{1d} é independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₃ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

cada R^{1e} é independentemente hidrogênio, C₁₋₃ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

R² é:

(i) C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, ou -NR^yR^y, em que cada dentre os referidos alquila, alquenila, alquinila, e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{2a};

(ii) C₃₋₈ carbociclila, C₆₋₈ espirobiciclila, heterociclila de 4 a 7 membros, fenila, ou heteroarila de 5 a 6 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, heterociclila, fenila, e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{2b}; ou

(iii) -CH₂(C₃₋₆ cicloalquila), -CH₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ cicloalquila), -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₅₋₈ bicicloalquila), -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₅₋₈ espirobicicloalquila), -NR^x(CH₂)₀₋₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(heteroarila de 5 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(fenila), -O(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ cicloalquila), -O(CH₂)₀₋₂(C₅₋₈ bicicloalquila), -O(CH₂)₀₋₂(C₅₋₈ espirobicicloalquila), -O(CH₂)₀₋₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -O(CH₂)₀₋₂(heteroarila de 5 a 6 membros), ou -O(CH₂)₀₋₂(fenila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, bicicloalquila, espirobicicloalquila, arila, e heteroarila é substituída com

zero a 3 R^{2b} ;

cada R^{2a} é independentemente halo, alquila, ciano, hidroxila, oxo, C_{1-3} haloalquila, C_{1-3} alcóxi, C_{1-3} haloalcóxi, $-NR^xR^x$, $-C(O)(C_{1-6}$ alquila), $-C(O)(C_{3-6}$ cicloalquila), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-6}$ alquila), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ fluoroalquila), $-NR^xS(O)_2(C_{1-3}$ alquila), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ cicloalquila), $-S(O)_2NR^zR^z$, ou $-P(O)R^yR^y$;

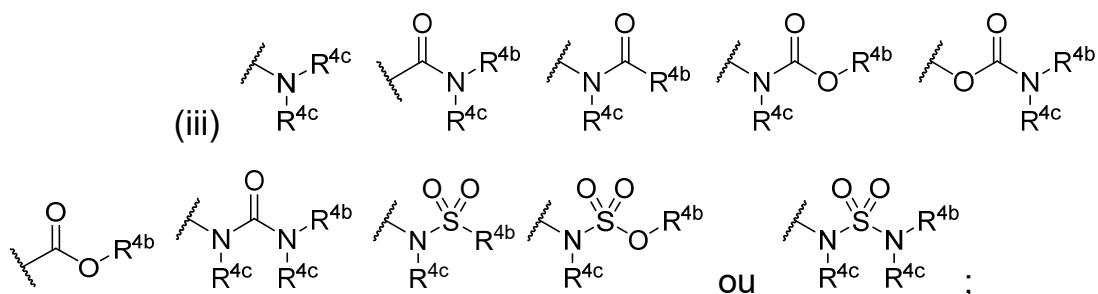
cada R^{2b} é independentemente halo, ciano, hidroxila, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ alquila), $-C(O)(C_{1-3}$ alquila), ou $-S(O)_2(C_{1-3}$ alquila), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{2a} ;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-3} haloalquila, ou C_{3-6} cicloalquila, ou R^{3a} e R^{3b} , usados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam uma C_{3-6} cicloalquila;

A é:

(i) ciano;

(ii) fenila ou uma heteroarila de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre as referidas fenila e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a} ; ou



cada R^{4a} é independentemente halo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ alquila), $-(CH_2)_{0-2}N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ carbociclila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre os referidos al-

quila, alcóxi, alquênila, e alquinila é substituído com zero a 6 R^{4d} e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

R^{4b} é C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 6 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, fenila, ou heteroarila de 5 a 6 membros;

cada R^{4d} é independentemente halo, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} haloalcóxi;

cada R^{4e} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{4d} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{5e} , C_{1-6} alcóxi substituído com zero a 6 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

cada dentre R^{5e} é independentemente halo, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} haloalcóxi;

cada R^{5f} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{5e} ;

cada R^v é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou alternativamente, dois R^v , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção de anel bicíclico ou espirocíclico de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adici-

onais independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada anel pode ser substituído com zero a 6 R^{2a} ;

cada R^w é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^w , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S;

cada R^x é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

R^y é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila; e

cada R^z é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^z , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S.

[0018] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que:

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, $-NR^xR^x$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, C_{1-4} alquila substituída com zero a 6 R^{1d} , ou $-P(O)R^{1c}R^{1c}$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)-$, $-C(O)-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}C(O)-$, $-NR^{1b}C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1b}-$;

R^1 é C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou um grupo cíclico selecionado a partir de C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclila de 4 a 10 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 3 R^{1b} ;

cada R^{1a} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-NR^wR^w$,

oxo, ciano, C₁₋₃ alcóxi, C₁₋₃ haloalcóxi, -C(O)OH, ou -C(O)O(C₁₋₂ alquil);

cada R^{1b} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, oxo, -NH₂, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -NH(C₁₋₄ alquila), -N(C₁₋₄ alquil)₂, -NR^xC(O) (C₁₋₆ alquila), ou C₃₋₄ cicloalquila, em que cada dentre os referidos alquila, alcóxi, e cicloalquila é substituído com zero a 6 R^{1a};

cada R^{1c} é independentemente C₁₋₄ alquila;

R² é:

(i) C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, ou -NR^vR^v, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a};

(ii) C₃₋₈ carbociclila, C₆₋₈ espirobiciclila, fenila, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{2b}; ou

(iii) -CH₂(C₃₋₅ cicloalquila), -CH₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₅ cicloalquila), -NR^x(CH₂)₀₋₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(fenila), ou -O(fenila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, fenila, e piridinila é substituída com zero a 3 R^{2b};

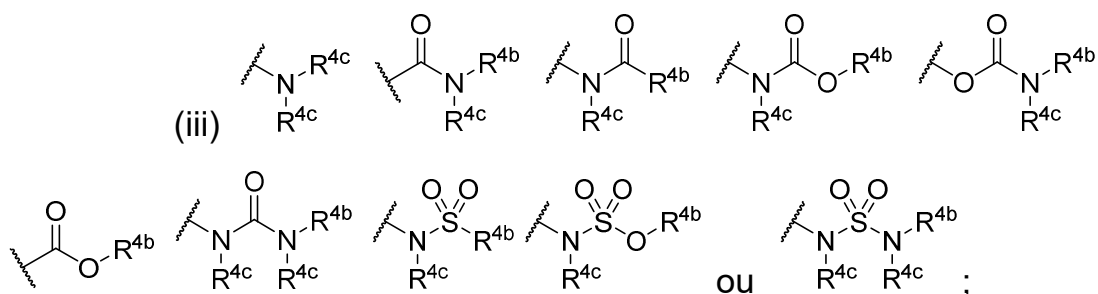
cada R^{2a} é independentemente F, Cl, hidroxila, -NR^xR^x, oxo, ciano, C₁₋₃ alcóxi, C₁₋₃ haloalcóxi, ou -C(O)OH;

cada R^{2b} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, C₁₋₄ alquila, C₁₋₃ alcóxi, -NR^xR^x, -NR^xC(O)O(C₁₋₃ alquila), -C(O)(C₁₋₂ alquila), ou -S(O)₂(C₁₋₂ alquila), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a};

A é:

(i) ciano;

(ii) fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre as referidas fenila e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a}; ou



cada R^{4a} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ alquila), $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ carbociclila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ; e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

R^{4b} é C_{1-4} alquila, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 4 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

cada R^{4d} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} fluoroalcóxi;

cada R^{4e} é independentemente F, Cl, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, hidróxi, ciano, C_{1-3} alquila substituída com zero a 4 R^{5e} , C_{1-3} alcóxi substituído com zero a 4 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, hidróxi, ciano, C_{1-3} alquila substituída com zero a 4 R^{5e} , C_{1-3} alcóxi substituído com zero a 4 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, -

$S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

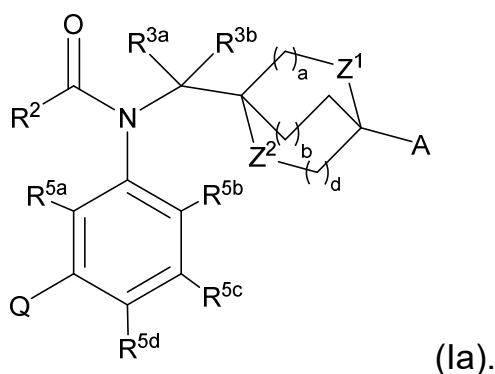
cada R^w é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^w , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S;

cada R^x é independentemente H, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

R^y é C_{1-4} alquila ou C_{3-6} cicloalquila; e

cada R^z é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^z , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S.

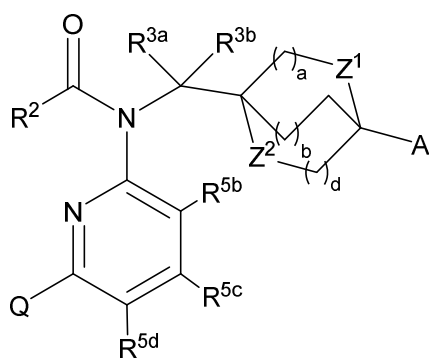
[0019] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que X^1 é CR^{5a} ; X^2 é CR^{5b} ; X^3 é CR^{5c} ; X^4 é CR^{5d} . Compostos desta modalidade têm a estrutura de Formula (Ia):



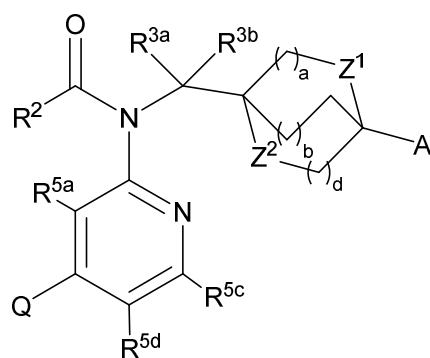
[0020] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, ciano, $-CH_3$, ou $-CF_3$. Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que um dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é F, Cl, ciano, $-CH_3$, ou $-CF_3$; e três dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} são hidrogênio.

[0021] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um

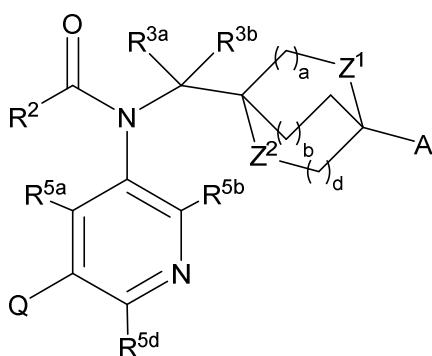
estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que X^1 é CR^{5a} ou N; X^2 é CR^{5b} ou N; X^3 é CR^{5c} ou N; X^4 é CR^{5d} ou N; e um dentre X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é N. Compostos desta modalidade têm uma das seguintes estruturas: a estrutura de Formula (Ib), a estrutura de Formula (Ic), a estrutura de Formula (Id), e a estrutura de Formula (Ie):



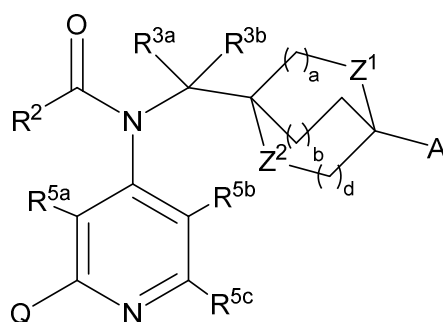
(Ib)



(Ic)



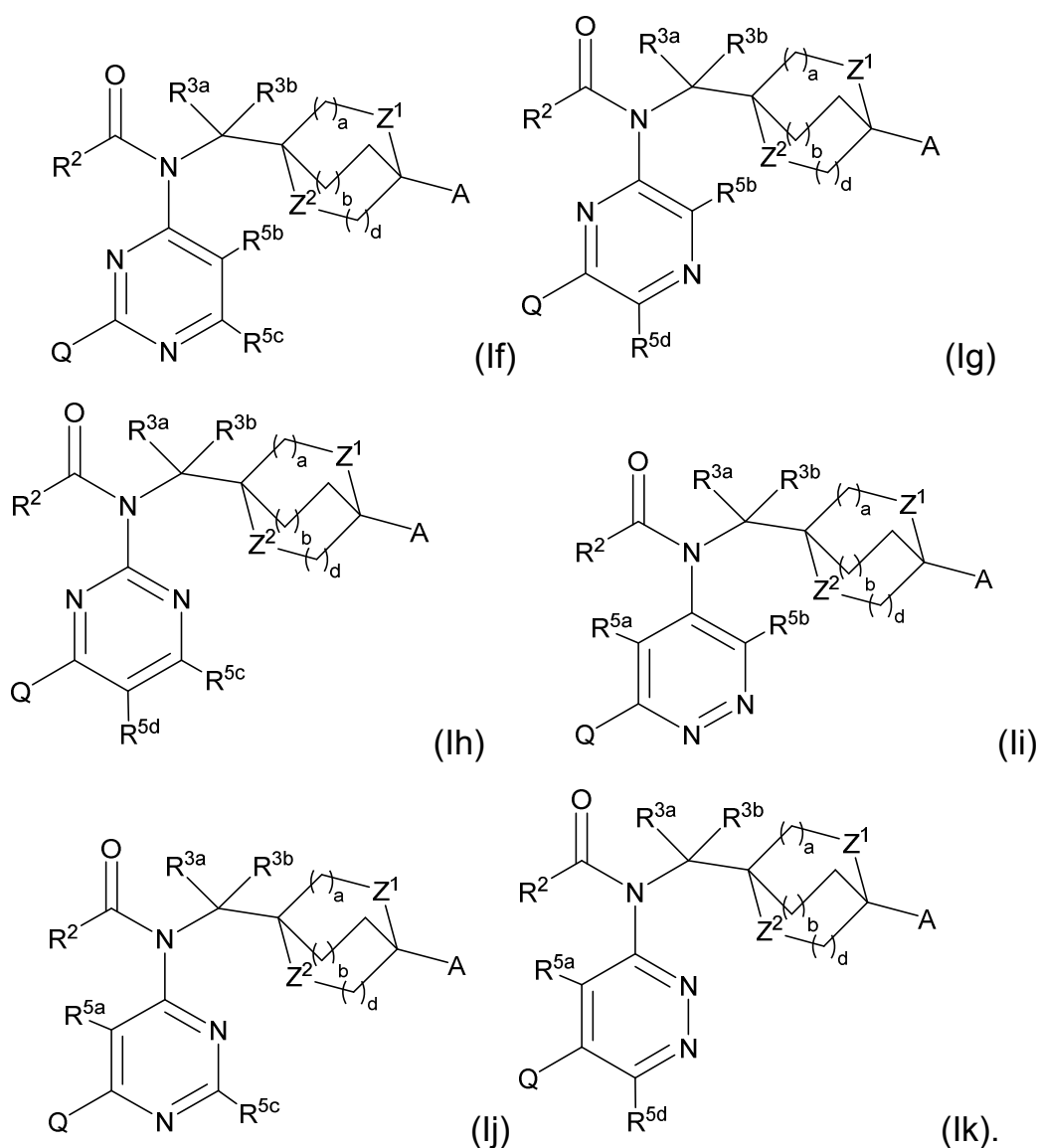
(Id)



(Ie).

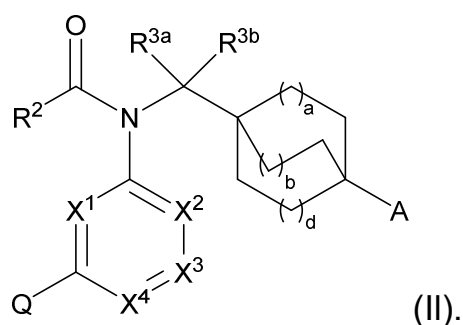
[0022] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, ciano, $-CH_3$, ou $-CF_3$.

[0023] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que X^1 é CR^{5a} ou N; X^2 é CR^{5b} ou N; X^3 é CR^{5c} ou N; X^4 é CR^{5d} ou N; e dois de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 são N. Compostos desta modalidade têm uma das seguintes estruturas: a estrutura de Formula (If), a estrutura de Formula (Ig), a estrutura de Formula (Ih), a estrutura de Formula (Ii), a estrutura de Formula (Ij), e a estrutura de Formula (Ik):



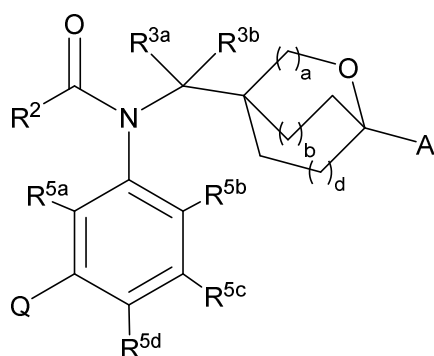
[0024] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada dentre R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, ciano, -CH₃, ou -CF₃.

[0025] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que Z¹ e Z² são each CH₂. Compostos desta modalidade têm a estrutura de Formula (II):

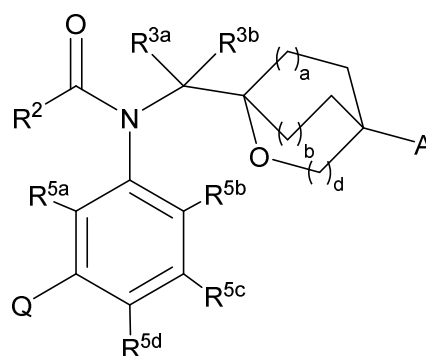


[0026] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é 1. Também incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é zero ou 1. Além disso, incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é 1 ou 2.

[0027] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que um dentre Z^1 e Z^2 é CH_2 , e o outro dentre Z^1 e Z^2 é O. Os compostos desta modalidade têm a estrutura da Fórmula (Im) e a estrutura da Fórmula (In):



(Im)



(In)

[0028] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é 1. Também incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é zero ou 1. Além disso, incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre a, b e d é 1 ou 2.

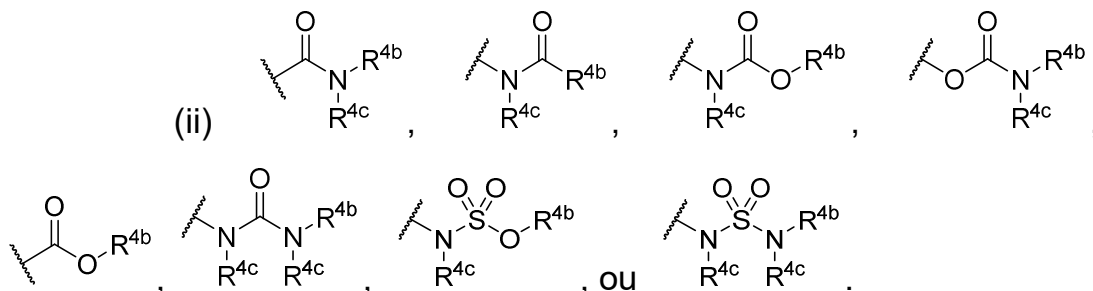
[0029] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que Q é: (i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -

C(O)NH₂, C₁₋₄ alquila substituída com zero a 6 R^{1d}, ou -P(O)R^{1c}R^{1c}; ou (ii) -L-R¹. Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que Q é: (i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, -CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou (ii) -L-R¹; L é -O-, -OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NR^{1b}-, -NR^{1b}-, -NR^{1b}C(O)O-, -NR^{1b}S(O)₂-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR^{1b}-; R¹ é C₁₋₄ alquila substituída com zero a 4R^{1a}, C₃₋₄ cicloalquila, ou um grupo cíclico selecionado dentre fenila, tiazolila, piridinila, e pirimidinila, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 1 R^{1b}. Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R¹ é -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, ciclopropila, tiazolila, ou fenila substituída com -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, ou -OCH₂CH₃. Adicionalmente, incluídos nesta modalidade estão os compostos em que Q é: (i) F, Cl, Br, ciano, -CF₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou (ii) -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₃), -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂C(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH(ciclopropila), -S(O)₂NH(CH₃), -P(O)(CH₃)₂, -C(O)NH(tiazolila), -NH(trifluorometilfenila), -NH(etilfenila), -NH(etoxifenila), ou -NH(difluorometilfenil).

[0030] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que A é ciano. Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada um dentre X¹, X², X³, e X⁴ é CH. Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada dentre Z¹ e Z² é CH₂.

[0031] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que A é: (i) fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O e S, em que cada uma das referidas fenila e heteroarila é

substituída com zero a 3 R^{4a} ; ou



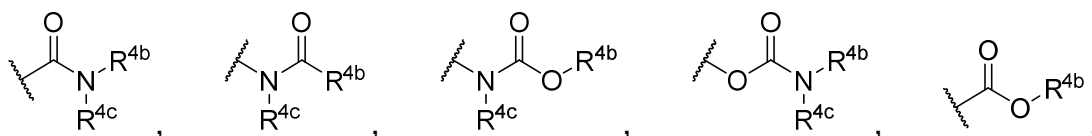
[0032] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada R^{4a} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ alquila), $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ carbociclila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ; e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ; R^{4b} é C_{1-4} alquila, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 4 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ; cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; cada R^{4d} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} fluoroalcóxi; e cada R^{4e} é independentemente F, Cl, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} .

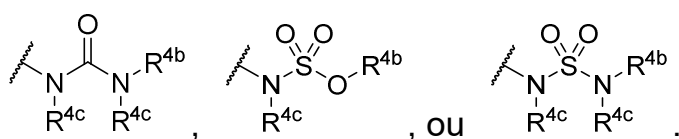
[0033] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que A é fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre as referidas fenila e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a} . Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é fenila, furanila, tiofenila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila,

triazolila, tetrazolila, oxatriazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, ou piridazinila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a} . Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é oxadiazolila, oxazolila, fenila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, ou tiazolila, cada qual substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados a partir de azetidinila, fluorobiciclo[1.1.1]pentila, C_{1-4} alquila, C_{1-2} fluoroalquila, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (ciclopropila), ciclopropila, trifluorometilciclopropila, cianociclopropila, difluorociclopropila, metilciclopropila, morfolinila, metil oxetanila, e tetra-hidropiranila.

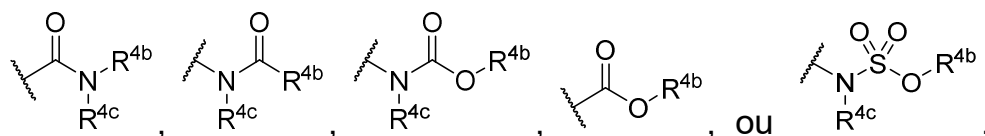
[0034] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que A é uma heteroarila de 5 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, substituída com zero a 3 R^{4a} . Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é furanila, tiofenila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, ou oxatriazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a} . Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é pirazolila, oxadiazolila, oxazolila, ou tiazolila, cada qual substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados a partir de Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, ciclopropila, e fluorociclopropila.

[0035] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que A é:





[0036] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é:



[0037] Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R^{4b} é C_{1-4} alquila, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 4 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ; cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; cada R^{4d} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} fluoroalcóxi; e cada R^{4e} é independentemente F, Cl, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil)₂, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} .

[0038] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é (i) C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, ou $-NR^yR^y$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a} ; (ii) C_{3-8} carbociclila, C_{6-8} espirobiciclila, fenila, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{2b} ; ou (iii) $-CH_2(C_{3-5}$ cicloalquila), $-CH_2$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-5}$ cicloalquila), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (fenila), $-O$ (fenila), ou $-S(O)_2(C_{3-6}$ cicloalquila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, e fenila é substituída com zero a 3 R^{2b} . Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R^2 é C_{1-3}

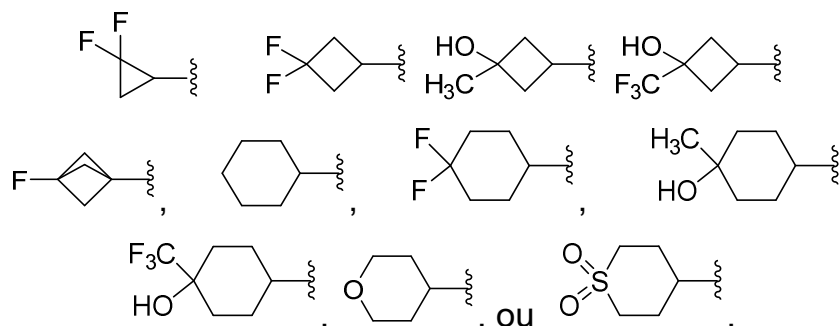
alquila, C_{1-3} alcóxi, ou $-NR^VR^V$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a} ; (ii) C_{3-8} carbociclila, C_{6-8} espirobiciclila, fenila, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{2b} ; ou (iii) $-CH_2(C_{3-5}$ cicloalquila), $-CH_2$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(C_{3-5}$ cicloalquila), $-NR^X(CH_2)_{0-2}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^X(CH_2)_{0-2}$ (fenila), $-O$ (fenila), ou $-S(O)_2(C_{3-6}$ cicloalquila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, e fenila é substituída com zero a 3 R^{2b} .

[0039] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é (i) C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, ou $-NR^VR^V$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a} ; ou (ii) C_{3-8} carbociclila, C_{6-8} espirobiciclila, fenila, ou heterociclila de 4 a 5 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{2b} .

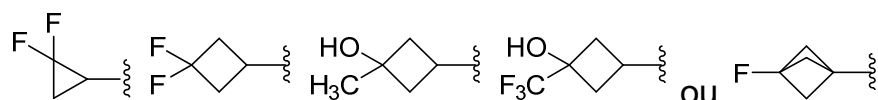
[0040] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é C_{3-5} carbocíclico, C_{6-8} espirobiciclila, $-NR^X(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou heterociclila de 4 a 5 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre os referidos cicloalquila, carbocíclico, e heterociclila é independentemente substituído com zero a 3 R^{2b} . Adicionalmente incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R^2 é $-NH$ (metil-hidroxíciclopropil) ou um grupo cíclico selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, biciclo[1.1.1]pentila, e dioxotetra-hidrotiopiranila, cada grupo cíclico substituído com zero a 2 substituintes independentemente selecionados a partir de F, $-OH$, $-CH_3$, e $-CF_3$.

[0041] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um

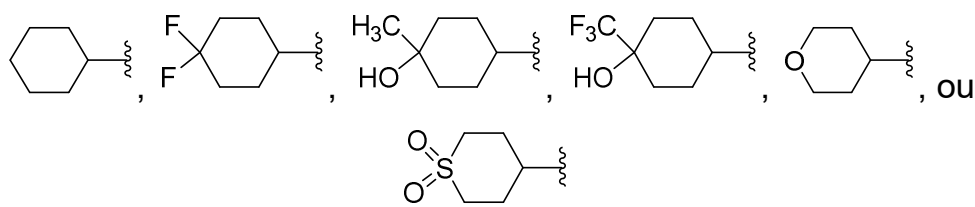
estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é:



[0042] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é:



[0043] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^2 é:



[0044] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que:

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, $-NR^xR^x$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, C_{1-4} alquila substituída com zero a 6 R^{1d} , ou $-P(O)R^{1c}R^{1c}$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)-$, $-C(O)-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}C(O)-$, $-NR^{1b}C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1b}-$;

R^1 é C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou um grupo

cíclico selecionado a partir de C₃₋₆ cicloalquila, fenila, heterociclila de 4 a 10 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 3 R^{1b};

R² é (i) C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, ou -NR^vR^v, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a}; (ii) C₃₋₅ carbociclila ou heterociclila de 4 a 5 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre os referidos cicloalquila, carbocíclico, e heterociclila é independentemente substituído com zero a 3 R^{2b}; ou (iii) -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₅ cicloalquila), ou -NR^x(CH₂)₀₋₂(fenil); e

A é uma heteroarila de 5 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, substituído com zero a 3 R^{4a}.

[0045] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que:

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, -CF₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou

(ii) -L-R¹;

L é -O-, -OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NR^{1b}-, -NR^{1b}-, -NR^{1b}C(O)O-, -NR^{1b}S(O)₂-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR^{1b}-;

R¹ é -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, ciclopropila, tiazolila, ou fenila substituída com -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, ou -OCH₂CH₃;

R² é -NH(metil-hidroxíciclopropil) ou um grupo cíclico selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, e biciclo[1.1.1]pentila, cada grupo cíclico substituído com zero a 2 substituintes independentemente selecionados a partir de F, -OH, -CH₃, e -CF₃;

A é uma heteroarila de 5 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, substituído

ido com zero a 3 R^{4a}.

[0046] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é pirazolila ou oxadiazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a}. Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que Q é: (i) -CF₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou (ii) -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₃), -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂C(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH(ciclopropila), -S(O)₂NH(CH₃), -P(O)(CH₃)₂, -C(O)NH(tiazolila), -NH(trifluorometilfenila), -NH(etilfenila), -NH(etoxifenila), ou -NH(difluorometilfenil).

[0047] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que A é pirazolila, oxadiazolila, fenila, piridinila, ou indazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a}; e Q é: (i) -CF₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou (ii) -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₃), -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂C(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH(ciclopropila), -S(O)₂NH(CH₃), -P(O)(CH₃)₂, -C(O)NH(tiazolila), -NH(trifluorometilfenila), -NH(etilfenila), -NH(etoxifenila), ou -NH(difluorometilfenil). Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é pirazolila ou oxadiazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a};

[0048] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido em que cada dentre Z¹ e Z² é CH₂; a é 1; b é 1; d é 1; e A é pirazolila, oxadiazolila, fenila, piridinila, ou indazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a}.

[0049] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogênio, C₁₋₃ al-

quila, C₁₋₃fluoroalquila, ou C₃₋₆ cicloalquila; ou R^{3a} e R^{3b}, usados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam uma C₃₋₆ cicloalquila. Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogênio, C₁₋₂ alquila, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, ou C₃₋₄ cicloalquila; ou R^{3a} e R^{3b}, usados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam uma C₃₋₄ cicloalquila. Da mesma forma incluídos nesta modalidade estão os compostos em que R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogênio, -CH₃, ou ciclopropila; ou R^{3a} e R^{3b}, usados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam uma ciclopropila. Adicionalmente, incluídos nesta modalidade estão os compostos em que um dentre R^{3a} e R^{3b} é hidrogênio ou -CH₃, e o outro dentre R^{3a} e R^{3b} é hidrogênio.

[0050] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que:

X¹ é CH; X² é CH; X³ é CH; X⁴ é CR^{5d} ou N;

a é 1;

b é 1;

d é 1;

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, -CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, ou -P(O)(CH₃)₂; ou

(ii) -L-R¹;

L é -O-, -OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NR^{1b}-, -NR^{1b}-, -NR^{1b}C(O)O-, -NR^{1b}S(O)₂-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR^{1b}-;

R¹ é -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, ciclopropila, tiazolila, ou fenila substituída com -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, ou -OCH₂CH₃;

A é pirazolila, oxadiazolila, fenila, piridinila, ou indazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a}.

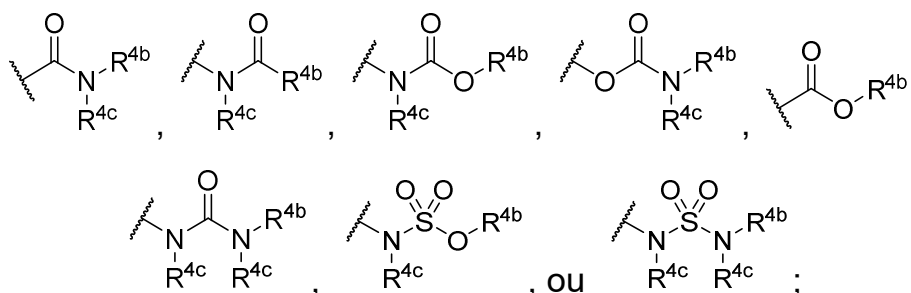
cada R^{4a} é independentemente Cl, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CF₃, -

CF_2CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ciclopropila, ou fluorociclopropila;

R^{5d} é hidrogênio, F, ou Cl.

[0051] Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que A é pirazolila ou oxadiazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a} .

[0052] Em uma modalidade, um composto de Formula (I) ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo é fornecido, em que A é:



cada R^{4a} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquila), $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ carbociclila), ou $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ; e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ; R^{4b} é C_{1-4} alquila, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 4 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ; cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; cada R^{4d} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} fluoroalcóxi; e cada R^{4e} é independentemente F, Cl, oxo, ciano, hidroxila, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquila), ou $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} .

[0053] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que cada R^w é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila

ou C₃₋₆ cicloalquila; ou alternativamente, dois R^w, usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S. Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada R^w é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila. Também incluídos nesta modalidade estão os compostos nos quais dois R^w, usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros selecionada a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila.

[0054] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que cada R^z é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila; ou alternativamente, dois R^z, usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O e S. Incluídos nesta modalidade estão os compostos em que cada R^z é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila. Também incluídos nesta modalidade estão os compostos nos quais dois R^w, usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros selecionada a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila.

[0055] Em uma modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, em que o referido composto é N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (1); N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (2); N-(3-clorofenil)-

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (3); N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (4); N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (5); N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (6); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-fluorofenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (7); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (8); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-fluorofenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (9); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (10); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (11); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (12); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (13); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (14); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (15); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (16); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (17); N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (18); (1S,3S)-N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (19); N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (20); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (21); (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (22); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (23); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (24); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (25); (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (26); metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato (27); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (28); N-(3-carbamoilfenil)-N-

((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (29); 1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclohexil)ureia (30); N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (31); *tert*-butil (3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato (32); N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (33); N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (34); N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (35); (1S,3S)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (36); N-(3-bromo-4-clorofenil)-N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (37); N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (38); (1S,3S)-N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (39); (1S,3S)-N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (40); N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (41); N-((4-(3-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-

4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (42); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (43); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (44); (1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (45); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (46); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (47); N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (48); N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (49); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (50); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (51); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (52); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (53); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (54); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (55); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (56); (1S,3S)-N-((4-(3-

ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (57); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (58); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-metoxifenil)ciclobutano-1-carboxamida (59); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (60); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (61); N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (62); (1S,3S)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (63); N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (64); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (65); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (66); (1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (67); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (68); N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (69); N-(3-cianofenil)-N-(1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (70); N-(3-

bromofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclopropanossulfonamida (71); N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (72); N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (73); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (74); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (75); (1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (76); N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (77); N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (78); metil 2-(3-(N-((4-(3-cloro-4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenóxi)acetato (79); metil 2-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenóxi)acetato (80); metil 2-(3-(N-((1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamido)fenóxi)acetato (81); 3-(N-((4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)-N-(tiazol-2-il)benzamida (82); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (83); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (84); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (85); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etilfenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (86); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (87); metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)propanoato (88); metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)propanoato (89); (1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (90); (1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (91); (1S,3S)-N-(3-((4-((2-cianopropan-2-il)óxi)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (92); (1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (93); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(5-cianopiridin-3-il)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (94); 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia (95); 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia (96); 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia (97);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia (98); 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia (99); 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia (100); 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia (101); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (102); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((2-ciclopropilpirimidin-5-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (103); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (104); N-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (105); N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (106); N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (107); N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (108); N-(3-((5-ciclopropilpiridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (109); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-

il)metil)-3-fluoro-N-(3-hidroxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (110); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(cianometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (111); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (112); ácido 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)-2-metilpropanoico (113); N-(3-cianofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (114); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida (115); N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (116); (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-metil-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida (117); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (118); N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (119); ácido 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoico (120); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (121); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (122); (1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-

hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (123); (1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (124); (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida (125); (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (126); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-isopropoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (127); N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (128); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (129); N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (130); (S)-1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-hidróxi-3-metilbutil)ureia (131); N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il) metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (132); (1s, 3s)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1, 2, 4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il) metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (133); N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1, 2, 4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (134); N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (135); (1S,3S)-N-(3-ciano-5-

fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (136); N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (137); N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (138); 3-(4-(((1S,3S)-N-(3-bromofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (139); ou 3-(4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (140).

[0056] A presente invenção pode ser realizada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou dos atributos essenciais do mesmo. Esta invenção abrange todas as combinações dos aspectos e/ou modalidades da invenção no presente documento observadas. Entende-se que toda e qualquer modalidade da presente invenção pode ser considerada em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Também deve ser entendido que cada elemento individual das modalidades se destina a ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

DEFINIÇÕES

[0057] As características e vantagens da invenção podem ser mais facilmente compreendidas por aqueles versados na técnica após a leitura da seguinte descrição detalhada. Deve ser apreciado que certas características da invenção que são, por razões de clareza, descritas acima e abaixo no contexto de modalidades separadas, também podem ser combinadas para formar uma única modalidade. Por outro lado, várias características da invenção que são, por razões de brevi-

dade, descritas no contexto de uma única modalidade, também podem ser combinadas de modo a formar subcombinações das mesmas. As modalidades no presente documento identificadas como exemplares ou preferidas têm a intenção de ser ilustrativas e não limitativas.

[0058] A menos que especificamente indicado de outra forma neste documento, as referências feitas no singular também podem incluir o plural. Por exemplo, "um" e "uma" podem referir-se a um, ou um ou mais.

[0059] Quando no presente documento usado, a frase "compostos e/ou sais dos mesmos" refere-se a pelo menos um composto, pelo menos um sal dos compostos ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, os compostos de Fórmula (I) e/ou seus sais incluem um composto de Fórmula (I); dois compostos de Fórmula (I); um sal de um composto de Fórmula (I); um composto de Fórmula (I) e um ou mais sais do composto de Fórmula (I); e dois ou mais sais de um composto de Fórmula (I).

[0060] A menos que indicado de outra forma, qualquer átomo com valências não satisfeitas é assumido como tendo átomos de hidrogênio suficientes para satisfazer as valências.

[0061] As definições apresentadas neste documento têm precedência sobre as definições apresentadas em qualquer patente, pedido de patente e/ou publicação de pedido de patente incorporado neste documento por referência.

[0062] Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados para descrever a presente invenção. Essas definições se aplicam aos termos conforme são usados ao longo da especificação (a menos que sejam limitados em casos específicos) individualmente ou como parte de um grupo maior.

[0063] Ao longo da especificação, grupos e substituintes dos mesmos podem ser escolhidos por alguém versado na área para for-

necer porções e compostos estáveis.

[0064] De acordo com uma convenção usada na técnica,



é usado em fórmulas estruturais no presente documento para representar a ligação que é o ponto de ligação da porção ou substituinte ao núcleo ou estrutura de cadeia principal.

[0065] Os termos "halo" e "halogênio", quando no presente documento usados, referem-se a F, Cl, Br e I.

[0066] O termo "ciano" refere-se ao grupo -CN.

[0067] O termo "hidróxi" refere-se ao grupo -OH.

[0068] O termo "amino" refere-se ao grupo -NH₂.

[0069] O termo "oxo" refere-se ao grupo =O.

[0070] O termo "alquila", quando no presente documento usado, refere-se a grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia ramificada e reta contendo, por exemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono e de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem, porém, não estão limitados a, metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e i-propila), butila (por exemplo, n-butila, i-butila, sec-butil e t-butila) e pentila (por exemplo, n-pentila, iso-pentila, neopentila), n-hexila, 2-metilpentila, 2-etilbutila, 3-metilpentila e 4-metilpentila. Quando os números aparecem em um subscrito após o símbolo "C", o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um determinado grupo pode conter. Por exemplo, "C₁₋₄ alquila" denota grupos alquila de cadeia reta e ramificada com um a quatro átomos de carbono.

[0071] O termo "haloalquila", quando no presente documento usado, pretende incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia ramificada e reta substituídos com um ou mais átomos de halo. Por exemplo, "C₁₋₄ haloalquila" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃ e C₄ alquila substituídos com um ou mais átomos halo. Exemplos represen-

tativos de grupos haloalquila incluem, porém, não estão limitados a, -CF₃, -CCl₃, -CHF₂ e -CF₂CCl₃.

[0072] O termo "fluoroalquila", quando no presente documento usado, pretende incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia ramificada e reta substituídos com um ou mais átomos de flúor. Por exemplo, "C₁₋₄ fluoroalquila" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃ e C₄ alquila substituídos com um ou mais átomos de flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalquila incluem, porém, não estão limitados a, -CF₃ e -CH₂CF₃.

[0073] O termo "hidroxialquila", quando no presente documento usado, pretende incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia ramificada e reta substituídos com um ou mais grupos hidroxila. Por exemplo, "C₁₋₄ hidroxialquila" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃ e C₄ alquila substituídos com um ou mais grupos hidroxila. Exemplos representativos de grupos fluoroalquila incluem, porém, não estão limitados a, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e -C(CH₃)₂OH.

[0074] O termo "alquenila" refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de tais grupos incluem etenila ou alila. Por exemplo, "C₂₋₆ alquenila" denota grupos alquenila de cadeia reta e ramificada com dois a seis átomos de carbono.

[0075] O termo "alquinila" refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla de carbono a carbono. Exemplos de tais grupos incluem etinila. Por exemplo, "C₂₋₆ alquinila" denota grupos alquinila de cadeia reta e ramificada com dois a seis átomos de carbono.

[0076] O termo "alcóxi", quando no presente documento usado, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio, por exemplo, grupo metóxi (-OCH₃). Por

exemplo, "C₁₋₃ alcóxi" denota grupos alcóxi com um a três átomos de carbono.

[0077] Os termos "haloalcóxi" e "-O (haloalquil)" representam um grupo haloalquila conforme definido acima ligado por meio de uma ligação de oxigênio (-O-). Por exemplo, "C₁₋₄ haloalcóxi" se destina a incluir grupos C₁, C₂, C₃ e C₄ haloalcóxi.

[0078] Os termos "fluoroalcóxi" e "-O (fluoroalquil)" representam um grupo fluoroalquila conforme definido acima ligado por meio de uma ligação de oxigênio (-O-). Por exemplo, "C₁₋₄ fluoroalcóxi" se destina a incluir grupos C₁, C₂, C₃ e C₄ fluoroalcóxi.

[0079] O termo "cicloalquila", quando no presente documento usado, refere-se a um grupo derivado de uma molécula de hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono do anel saturado. Exemplos representativos de grupos cicloalquila incluem, porém, não estão limitados a, ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila. Quando os números aparecem em um subscrito após o símbolo "C", o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um determinado grupo cicloalquila pode conter. Por exemplo, "C₃₋₆ cicloalquila" denota grupos cicloalquila com três a seis átomos de carbono.

[0080] Os termos "carbociclo", "carbocíclico" ou "carbociclila" podem ser usados alternadamente e referem-se a grupos cíclicos com pelo menos um anel não aromático saturado ou parcialmente saturado em que todos os átomos de todos os anéis são de carbono e inclui grupos com um ou mais anéis em ponte em que o anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. O termo inclui anéis não aromáticos, como, por exemplo, cicloalquila e cicloalquenila, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.2.2]octanila, adamantila, e tetra-hidronaftila.

[0081] O termo "bicicloalquila," quando no presente documento

usado, refere-se a um grupo carbociclila tendo pelo menos uma ponte. Exemplos representativos de grupos bicicloalquila incluem, porém, não são limitados a, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.2.2]octanila, e adamanti-la.

[0082] O termo "arila", quando no presente documento usado, refere-se a um grupo de átomos derivados de uma molécula contendo anel(éis) aromático(s) removendo um hidrogênio que está ligado ao(s) anel(éis) aromático(s). Exemplos representativos de grupos arila incluem, porém, não estão limitados a, fenila e naftila. O anel arila pode ser não substituído ou pode conter um ou mais substituintes conforme a valência permite.

[0083] O termo "heteroátomo" refere-se a oxigênio (O), enxofre (S) e nitrogênio (N).

[0084] Os termos "heterociclo", "heterocíclico" ou "heterociclila" podem ser usados alternadamente e referem-se a grupos cíclicos tendo pelo menos anel não aromático saturado ou parcialmente saturado e em que um ou mais dos anéis têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N), o referido heteroátomo contendo anel preferivelmente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, S e/ou N. O anel de tal grupo contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio, desde que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos, e ainda desde que o anel contenha pelo menos um átomo de carbono. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo heterociclo pode ser ligado a qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível. O anel heterociclo pode ser não substituído ou pode conter um ou mais substituintes conforme a valência permitir.

[0085] Os grupos heterociclila monoclicos ilustrativos incluem pir-

rolidinila, imidazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano, tetra-hidro-1,1-dioxotienila, di-hidroisoindolila e tetra-hidroquinolinila.

[0086] Os termos "espirobiciclila" e espirobiciclo "podem ser usados alternadamente e referem-se a grupos bicíclicos nos quais os dois anéis estão ligados a um único átomo de carbono que é membro de cada um dos dois anéis. O termo inclui espirobicicloalquila, em que os dois anéis são anéis cicloalquila ligados a um único átomo de carbono que é um membro de cada um dos dois anéis, e espirobicicloheteroalquilas, em que um anel é um anel heterociclila e o outro anel é um anel cicloalquila ligado a um único átomo de carbono que é membro de cada um dos dois anéis, ou no qual ambos os anéis são anéis heterocíclicos ligados a um único átomo de carbono que é membro de cada um dos dois anéis. Exemplos de grupos espirobiciclila incluem espiro[3,3]heptenila, espiro[3,4]octanila, azaespiro[3,3]heptanila, oxaazaespiro[3,3]heptanila, oxa-azaespiro[3,3]heptanila e azaespiro[3,4]octanila.

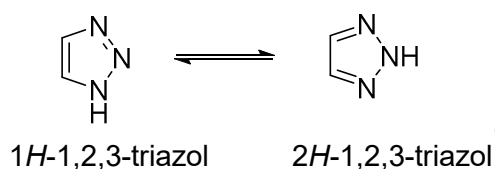
[0087] O termo "heteroarila" refere-se a grupos monocíclicos aromáticos de 5 ou 6 membros substituídos e não substituídos e grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis, o referido anel contendo heteroátomo, preferivelmente tendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e/ou N. Cada anel do grupo heteroarila contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio, desde que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel tenha pelo menos um átomo de carbono. Os

anéis fundidos que completam o grupo bicíclico são aromáticos e podem conter apenas átomos de carbono. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. Os grupos heteroarila bicíclicos devem incluir apenas anéis aromáticos. O grupo heteroarila pode ser ligado a qualquer nitrogênio disponível ou átomo de carbono de qualquer anel. O sistema de anel heteroarila pode ser não substituído ou pode conter um ou mais substituintes.

[0088] Grupos heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tiofenila, oxadiazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, e triazinila.

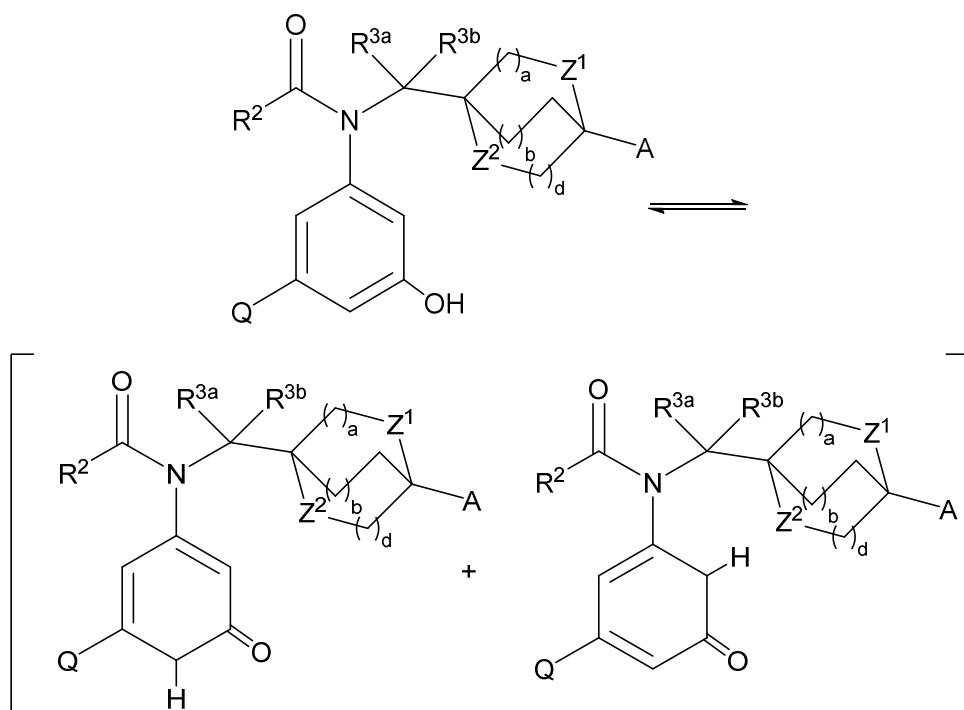
[0089] Grupos heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzotiazolila, benzodioxolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, e pirrolopiridila.

[0090] Quando no presente documento usado, o termo "tautômero" refere-se a cada um dentre dois ou mais isômeros de um composto que existem juntos em equilíbrio e são facilmente alternados pela migração de um átomo ou grupo dentro da molécula. Por exemplo, alguém versado na técnica compreenderia facilmente que um 1,2,3-triazol existe em duas formas tautoméricas, conforme definido acima:



[0091] Assim, esta descrição destina-se a abranger todos os tautômeros possíveis, mesmo quando uma estrutura representa apenas um deles. Por exemplo, os compostos de Fórmula (Ia) em que quando R^{5c} é hidróxi e cada um dentre R^{5a}, R^{5b} e R^{5d} é hidrogênio, po-

dem existir em formas tautoméricas:



[0092] A frase "farmaceuticamente aceitável" é usada neste documento para referir-se aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excessos de toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação proporcional a uma relação risco/benefício razoável.

[0093] Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais que também estão dentro do escopo desta invenção. A menos que indicado de outra forma, a referência a um composto da invenção é entendida como incluindo a referência a um ou mais sais do mesmo. O termo "sal(ais)" denota sais ácidos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Além disso, o termo "sal(ais)" pode(m) incluir zwitterions (sais internos), por exemplo, quando um composto de Fórmula (I) contém uma porção básica, tal como uma amina ou um anel de piridina ou imidazol, e uma porção ácida, tal como um ácido carboxílico. Sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fi-

siologicamente aceitáveis) são preferidos, tais como, por exemplo, sais de metal e de amina aceitáveis nos quais o cátion não contribui significativamente para a toxicidade ou atividade biológica do sal. No entanto, outros sais podem ser úteis, por exemplo, em etapas de isolamento ou purificação que podem ser usadas durante a preparação e, portanto, estão contempladas no escopo da invenção. Sais dos compostos da fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, pela reação de um composto da Fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que o sal precipita ou em meio aquoso seguido por liofilização. Listas de sais adequados podem ser encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuja descrição é no presente documento incorporada por referência.

[0094] Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido tri-haloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digliconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidrocloreto (formados com ácido clorídrico), bromidratos (formados com brometo de hidrogênio), iodidratos, maleatos (formados com ácido maleico), 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, metanossulfonatos (formados com ácido metanossulfônico), 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tais como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tais como aqueles mencionados no presente documento), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos, tais como tosilatos, undecanoatos, e simi-

lares.

[0095] Os sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e magnésio; sais de bário, zinco e alumínio; sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas), tais como triálquilaminas, tais como trietilamina, procaina, dibenzilamina, N-benzil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziletileno-diamina, desidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, díciclo-hexilamina ou aminas e sais farmaceuticamente aceitáveis semelhantes com aminoácidos, tais como arginina, lisina e similares. Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como alquil haletos inferiores (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), aralquil haletos (por exemplo, brometos de benzila e fenetila) e outros. Os sais preferidos incluem sais de monoclórato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato.

[0096] Os compostos de Fórmula (I) podem ser fornecidos como sólidos amorfos ou sólidos cristalinos. A liofilização pode ser usada para fornecer os compostos de Fórmula (I) como um sólido.

[0097] Deve ainda ser entendido que os solvatos (por exemplo, hidratos) dos Compostos de Fórmula (I) também estão dentro do escopo da presente invenção. O termo "solvato" significa uma associação física de um composto de Fórmula (I) com uma ou mais moléculas de solvente, sejam orgânicas ou inorgânicas. Esta associação física inclui ligações de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange igualmente solvatos em fase de solução e isoláveis. Solva-

tos exemplares incluem hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrila e solvatos de acetato de etila. Os métodos de solvatação são conhecidos na técnica.

[0098] Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica e são descritas em:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth *et al.*, Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); e

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

e) Rautio, J. *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

[0099] Além disso, os compostos de Fórmula (I), subsequentes à sua preparação, podem ser isolados e purificados para obter uma composição contendo uma quantidade em peso igual ou superior a 99% de um composto de Fórmula (I) ("substancialmente puro"), que é, então, usado ou formulado como no presente documento descrito. Esses compostos "substancialmente puros" de Fórmula (I) também são contemplados neste documento como parte da presente invenção.

[00100] "Composto estável" e "estrutura estável" destinam-se a indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação e formulação em um agente terapêutico eficaz. A presente invenção pretende incorporar compostos estáveis.

[00101] "Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou

uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes ativos eficazes para atuar como um agonista de FXR, ou eficaz para tratar ou prevenir distúrbios associados à desregulação dos ácidos biliares, como fibrose patológica, câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos ou colestáticos.

[00102] Os compostos da presente invenção pretendem incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos com o mesmo número atômico, porém, com números de massa diferentes. A título de exemplo geral e sem limitação, os isótopos de hidrogênio incluem deutério (D) e trício (T). Os isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C . Os compostos marcados isotopicamente da invenção podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos aos descritos neste documento, usando um reagente marcado isotopicamente apropriado no lugar do reagente não marcado de outra forma usado. Tais compostos têm uma variedade de usos potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação da capacidade de um composto farmacêutico potencial para se ligar a proteínas ou receptores alvo, ou para compostos de imagem desta invenção ligados a receptores biológicos *in vivo* ou *in vitro*.

[00103] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição compreendendo pelo menos um dos compostos da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um solvato do mesmo.

[00104] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um solvato do mesmo.

[00105] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica, compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um solvato do mesmo.

[00106] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para preparar um composto da presente invenção.

[00107] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um intermediário para preparar um composto da presente invenção.

[00108] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica conforme definida acima, compreendendo ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

UTILIDADE

[00109] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associada à desregulação dos ácidos biliares em um paciente em necessidade de tal tratamento, e o método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o paciente.

[00110] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associada à atividade do receptor do farnesoide X (FXR) em um paciente em necessidade de tal tratamento, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o paciente.

[00111] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento da doença, distúrbio ou condição que compre-

ende a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00112] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para eliciar um efeito agonizante do receptor do farnesoide X (FXR) em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, para o paciente.

[00113] Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está associada à disfunção de FXR, incluindo fibrose patológica, câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos ou colestáticos.

[00114] Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está associada à fibrose, incluindo fibrose hepática, biliar, renal, cardíaca, dérmica, ocular e pancreática.

[00115] Em outras modalidades, a doença, distúrbio ou condição está associada a distúrbios proliferativos de células, como o câncer. Em algumas modalidades, o câncer inclui crescimento de tumor sólido ou neoplasia. Em outras modalidades, o câncer inclui metástase tumoral. Em algumas modalidades, o câncer é do fígado, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grosso, rim, próstata, bexiga, sangue, osso, cérebro, mama, sistema nervoso central, colo do útero, cólon, endométrio, esôfago, genitália, trato genitourinário, cabeça, laringe, pulmão, tecido muscular, pescoço, mucosa oral ou nasal, ovário, pâncreas, pele, baço, estômago, testículo ou tireoide. Em outras modalidades, o câncer é um carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo ou seminoma.

[00116] Exemplos de doenças, distúrbios ou condições associadas

à atividade do FXR que podem ser evitadas, moduladas ou tratadas de acordo com a presente invenção incluem, porém, não estão limitados a, injeção de transplante, distúrbios fibróticos (por exemplo, fibrose hepática, fibrose renal), doenças inflamatórias (por exemplo, hepatite aguda, hepatite crônica, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), síndrome do intestino irritável (IBS), doença inflamatória intestinal (IBD)), bem como doenças proliferativas de células (por exemplo, câncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer de próstata, leucemia, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos).

[00117] Os distúrbios fibróticos, distúrbios inflamatórios, bem como distúrbios proliferativos de células que são adequados para serem prevenidos ou tratados pelos compostos da presente invenção incluem, porém, não estão limitados a, doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica (NASH), hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose hepática, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite induzida por fármacos, cirrose biliar, hipertensão portal, insuficiência regenerativa, hipofunção hepática, distúrbio do fluxo sanguíneo hepático, nefropatia, síndrome do intestino irritável (IBS), doença inflamatória intestinal (IBD), secreção pancreática anormal, hiperplasia prostática benigna, doença neuropática da bexiga, nefropatia diabética, glomeruloesclerose segmentar focal, nefropatia por IgA, nefropatia induzida por fármacos ou transplante, nefropatia autoimune, nefropatia lúpica, fibrose hepática, fibrose renal, doença renal crônica (CKD), doença renal diabética (DKD), fibrose de pele, queloides, esclerose sistêmica, esclerodermia, fibrose induzida por vírus, fibrose pulmonar idiopática (IPF), doença pulmonar intersticial, pneumonia intersticial não específica (NSIP), pneumonia intersticial usual (UIP), fibrose induzida por radiação, fibrose pulmonar familiar, fibrose das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tumor da medula espinhal, hérnia de disco inter-

vertebral, estenose do canal espinhal, insuficiência cardíaca, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, febre aftosa, câncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer de próstata, leucemia, leucemia linfocítica crônica, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dor neuropática, neuropatia periférica, degeneração macular relacionada à idade (AMD), glaucoma, fibrose ocular, cicatriz da córnea, retinopatia diabética, vitreorretinopatia proliferativa (PVR), cicatriz da cirurgia de filtração do glaucoma penfigoide cicatricial, doença de Crohn ou lúpus eritematoso sistêmico; formação de quelóide resultante de cicatrização anormal de feridas; fibrose que ocorre após o transplante de órgão, mielofibrose e miomas. Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio proliferativo celular, compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00118] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia.

[00119] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio proliferativo celular dos mesmos.

[00120] Em outra modalidade, a presente invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio proliferativo celular dos mesmos.

[00121] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um mé-

todo para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio proliferativo celular, compreendendo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro e segundo agente terapêutico, em que o primeiro agente terapêutico é um composto da presente invenção.

[00122] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente (s) terapêutico (s) adicional (is) para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

[00123] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente (s) terapêutico (s) adicional (is) para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio proliferativo celular.

[00124] Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com agente (s) terapêutico (s) adicional (is), tal como um ou mais agentes terapêuticos antifibróticos e/ou anti-inflamatórios.

[00125] Em uma modalidade, agente (s) terapêutico (s) adicional (is) usado (s) em composições farmacêuticas combinadas ou métodos combinados ou usos combinados são selecionados de um ou mais, de preferência um a três, dos seguintes agentes terapêuticos: inibidores do receptor de TGF β (por exemplo, galunisertibe), inibidores da síntese de TGF β (por exemplo, pirfenidona), inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e cinases receptoras do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (por exemplo, nintedanibe), anticorpo monoclonal de integrina anti- $\alpha_v\beta_6$ humanizado (por exemplo, 3G9), pentraxina-2 recombinante humana, Amiloide P de Soro humano recombinante, anticorpo humano recombinante contra TGF β -1, -2 e -3, antagonistas do receptor de endotelina (por exemplo, macitentan), interferon gama,

inibidor da cinase amino-terminal c-Jun (JNK) (por exemplo, 4-[[9-[(3S)-tetra-hidro-3-furanil]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-9H-purin-2-il]amino]-trans-ciclo-hexanol, ácido 3-pentilbenzenoacético (PBI-4050), derivado de porfirina tetra-substituto contendo manganês (III), anticorpo monoclonal direcionado à eotaxina-2, interleucina-13 (IL-13), anticorpo (por exemplo, lebrikizumabe, tralocinumabe), anticorpo biespecífico direcionado à interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), agonista do receptor de taquicinina NK1 (por exemplo, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substância P), Cintredekin Besudotox, derivado de DNA recombinante humano, anticorpo monoclonal IgG1 capa para fator de crescimento conectivo e anticorpo IgG1 capa totalmente humano, seletivo para ligante 2 de CC-quimiocina (por exemplo, carlumabe, CCX140), antioxidantes (por exemplo, N-acetilcisteína), inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE5) (por exemplo, sildenafil), agentes para o tratamento de doenças obstrutivas das vias aéreas, como antagonistas muscarínicos (por exemplo, tiotrópio, brometo de ipatrópio), agonistas adrenérgicos β 2 (por exemplo, salbutamol, salmeterol), corticosteroides (por exemplo, triancinolona, dexametasona, fluticasona), agentes imunossupressores (por exemplo, tacrolimo, rapamicina, pimecrolimo), e agentes terapêuticos úteis para o tratamento de condições fibróticas, como fibrose hepática, biliar e renal, Doença da Esteatose Hepática Não Alcoólica (NALFD), Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH), fibrose cardíaca, fibrose pulmonar idiopática (IPF) e esclerose sistêmica. Os agentes terapêuticos úteis para o tratamento de tais condições fibróticas incluem, mas não estão limitados a, agonistas de FXR (por exemplo, OCA, GS-9674 e LJN452), inibidores de LOXL2 (por exemplo, sintuzumabe), antagonistas de LPA1 (por exemplo, BMS- 986020 e SAR 100842), moduladores de PPAR (por exemplo, elafibrinor, pioglitazona e saroglitazar, IVA337), inibidores de SSAO/VAP-1 (por exemplo, PXS-4728A e SZE5302), inibidores de ASK-1 (por exemplo, GS-4997 ou selonserti-

be), inibidores de ACC (por exemplo, CP-640186 e NDI-010976 ou GS-0976), miméticos de FGF21 (por exemplo, LY2405319 e BMS-986036), inibidores de caspase (por exemplo, emricasan), inibidores de NOX4 (por exemplo, GKT137831), inibidor de MGAT2 (por exemplo, BMS-963272), inibidores de integrina α V (por exemplo, abituzumabe) e conjugados de ácido biliar/ácido graxo (por exemplo, arancho). Os agonistas de FXR de várias modalidades da presente invenção também podem ser usados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, tais como inibidores de CCR2/5 (por exemplo, cenicriviroc), inibidores de galectina-3 (por exemplo, TD-139, GR-MD-02), antagonistas do receptor de leucotrieno (por exemplo, tipelucaste, montelukaste), inibidores de SGLT2 (por exemplo, dapagliflozina, remogliflozina), agonistas do receptor de GLP-1 (por exemplo, liraglutida e semaglutida), inibidores de FAK (por exemplo, GSK-2256098), agonistas inversos de CB1 (por exemplo, JD-5037), agonistas de CB2 (por exemplo, APD-371 e JBT-101), inibidores de autotaxina (por exemplo, GLPG1690), inibidores de prolil t-RNA sintetase (por exemplo, halofuginona), agonistas de FPR2 (por exemplo, ZK-994) e agonistas de THR (por exemplo, MGL: 3196). Em outra modalidade, o (s) agente (s) terapêutico (s) adicional (is) utilizado (s) em composições farmacêuticas combinadas ou métodos combinados ou usos combinados são selecionados de um ou mais, de preferência um a três, de agentes imunoncológicos, tais como alentuzumabe, atezolizumabe, ipilimumabe, nivolumabe, ofatumumabe, pembrolizumabe e rituximabe.

[00126] Os compostos desta invenção podem ser administrados para qualquer um dos usos no presente documento descritos por qualquer meio adequado, por exemplo, oralmente, tais como comprimidos, cápsulas (cada um dos quais inclui formulações de liberação prolongada ou de liberação cronometrada), pílulas, pós, contas, elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões; sublingualmente; bu-

calmente; parenteralmente, tal como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraesternal, ou técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injetáveis estéreis); por via nasal, incluindo administração às membranas nasais, como por pulverização para inalação; topicamente, como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente, como na forma de supositórios. Eles podem ser administrados sozinhos, mas geralmente serão administrados com um transportador farmacêutico selecionado com base na via de administração escolhida e na prática farmacêutica padrão.

[00127] O termo "composição farmacêutica" significa uma composição compreendendo um composto da invenção em combinação com pelo menos um transportador farmacêuticamente aceitável adicional. Um "transportador farmacêuticamente aceitável" refere-se a meios geralmente aceitos na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos a animais, em particular, mamíferos, incluindo, isto é, adjuvante, excipiente ou transportador, tais como diluentes, agentes conservantes, enchimentos, reguladores de fluxo agentes, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes dispensadores, dependendo da natureza do modo de administração e dosagem formulários. Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis são formulados de acordo com uma série de fatores bem dentro do alcance dos versados na técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e a natureza do agente ativo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a via de administração pretendida da composição; e a indicação terapêutica sendo direcionada. Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis incluem meios líquidos aquosos e não aquo-

sos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semissólidas. Tais transportadores podem incluir uma série de ingredientes e aditivos diferentes, além do agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo, estabilização do agente ativo, ligantes, bem conhecidos pelos versados em a arte. As descrições de transportadores farmacêuticamente aceitáveis adequados, e fatores envolvidos na sua seleção, são encontrados em uma variedade de fontes facilmente disponíveis, como, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a. Edição (1990).

[00128] Os termos "tratar" ou "tratamento", quando usado neste documento, referem-se a uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos, usando um composto ou uma composição da presente invenção. Para os fins desta invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não estão limitados a, um ou mais dos seguintes: diminuir a gravidade e/ou frequência de um ou mais sintomas resultantes da doença, distúrbio ou condição; diminuir a extensão ou causar a regressão da doença, distúrbio ou condição; estabilizar a doença, distúrbio ou condição (por exemplo, prevenir ou retardar o agravamento da doença, distúrbio ou condição); atrasar ou retardar a progressão da doença, distúrbio ou condição; melhorar a doença, distúrbio ou estado de condição; diminuir a dose de um ou mais medicamentos necessários para tratar a doença, distúrbio ou condição; e/ou aumentando a qualidade de vida.

[00129] Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis são formulados de acordo com uma série de fatores bem dentro do alcance dos versados na técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e a natureza do agente ativo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a via de administração pretendida da composição; e a indicação terapêutica sendo direciona-

da. Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis incluem meios líquidos aquosos e não aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semissólidas. Esses transportadores podem incluir uma série de ingredientes e aditivos diferentes, além do agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo, estabilização do agente ativo, ligantes, bem conhecidos pelos versados na técnica. Descrições de transportadores farmacêuticamente aceitáveis adequados e fatores envolvidos em sua seleção são encontrados em uma variedade de fontes facilmente disponíveis, como, por exemplo, Allen, L. V. Jr. *et al. Remington: The Science e Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22a. Edição (2012), Pharmaceutical Press.

[00130] O regime de dosagem para os compostos da presente invenção irá, com certeza, variar dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e via de administração; a espécie, idade, sexo, saúde, condição médica e peso do receptor; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento simultâneo; a frequência do tratamento; a via de administração, a função renal e hepática do paciente e o efeito desejado.

[00131] A título de orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando usado para os efeitos indicados, variará entre cerca de 0,01 a cerca de 5000 mg por dia, de preferência entre cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg por dia, e mais preferivelmente entre cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por dia. Por via intravenosa, as doses mais preferidas irão variar de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão de taxa constante. Os compostos desta invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

[00132] Os compostos são tipicamente administrados em mistura com diluentes, excipientes ou transportadores farmacêuticos adequados (coletivamente referidos no presente documento como transportadores farmacêuticos) adequadamente selecionados em relação à forma pretendida de administração, por exemplo, comprimidos orais, cápsulas, elixires e xaropes, e consistentes com as práticas farmacêuticas convencionais.

[00133] As formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter de cerca de 1 miligrama a cerca de 2000 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente ativo estará normalmente presente em uma quantidade de cerca de 0,1-95% em peso com base no peso total da composição.

[00134] Uma cápsula típica para administração oral contém pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg), lactose (75 mg) e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada através de uma peneira de malha 60 e embalada em uma cápsula de gelatina No. 1.

[00135] Uma preparação injetável típica é produzida colocando asepticamente pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg) em um frasco, liofilizando asepticamente e selando. Para uso, o conteúdo do frasco é misturado com 2 mL de soro fisiológico, para produzir uma preparação injetável.

[00136] A presente invenção inclui dentro do seu escopo composições farmacêuticas compreendendo, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho ou em combinação com um transportador farmacêutico. Opcionalmente, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da invenção, ou em combinação com um ou mais, de preferência um a

três, outro (s) agente (s) terapêutico (s), por exemplo, inibidores de ASK-1, antagonistas de CCR2/5, inibidores da autotaxina, antagonistas do receptor LPA1 ou outro material farmacologicamente ativo.

[00137] Os outros agentes terapêuticos acima, quando usados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, nas quantidades indicadas no *Physicians' Desk Reference*, como nas patentes estabelecidas acima, ou como de outra forma determinado por alguém versado na técnica.

[00138] Particularmente quando fornecido como uma unidade de dosagem única, existe o potencial para uma interação química entre os ingredientes ativos combinados. Por esta razão, quando o composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico são combinados em uma unidade de dosagem única, eles são formulados de modo que, embora os ingredientes ativos sejam combinados em uma unidade de dosagem única, o contato físico entre os ingredientes ativos é minimizado (ou seja, reduzido). Por exemplo, um ingrediente ativo pode ter revestimento entérico. Ao revestir entérico um dos ingredientes ativos, é possível não só minimizar o contato entre os ingredientes ativos combinados, mas também é possível controlar a liberação de um desses componentes no trato gastrointestinal de modo que um desses componentes seja não é liberado no estômago, mas sim nos intestinos. Um dos ingredientes ativos também pode ser revestido com um material que afeta uma liberação prolongada ao longo do trato gastrointestinal e também serve para minimizar o contato físico entre os ingredientes ativos combinados. Além disso, o componente de liberação prolongada pode ser adicionalmente revestido entérico de modo que a liberação desse componente ocorra apenas no intestino. Ainda outra abordagem envolveria a formulação de um produto de combinação em que um componente é revestido com um polímero de liberação prolongada e/ou entérica, e o outro componente também é revestido

com um polímero, tal como um grau de baixa viscosidade de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou outros materiais apropriados como conhecidos na técnica, a fim de separar ainda mais os componentes ativos. O revestimento de polímero serve para formar uma barreira adicional à interação com o outro componente.

[00139] Estas, bem como outras maneiras de minimizar o contato entre os componentes dos produtos de combinação da presente invenção, sejam administrados em uma forma de dosagem única ou administrados em formas separadas, mas ao mesmo tempo da mesma maneira, serão facilmente aparentes para aqueles versados na arte, uma vez armada com a presente descrição.

[00140] Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais, de preferência um a três, agentes terapêuticos adicionais. Por "administrado em combinação" ou "terapia de combinação" entende-se que o composto da presente invenção e um ou mais, de preferência um a três, agentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente ao mamífero a ser tratado. Quando administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem em diferentes momentos. Assim, cada componente pode ser administrado separadamente, mas suficientemente próximo no tempo de modo a proporcionar o efeito terapêutico desejado.

[00141] A terapia de combinação se destina a abranger a administração desses agentes terapêuticos de uma maneira sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração desses agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, em de maneira substancialmente simultânea. A administração substancialmente simultânea pode ser realizada, por exemplo, pela administração ao indivíduo de uma forma de dosagem única tendo uma proporção fixa de cada agente

terapêutico ou em formas de dosagem simples e múltiplas para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser efetuada por qualquer via apropriada incluindo, mas não se limitando a, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada pode ser administrado por injeção intravenosa, enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados por via oral. Alternativamente, por exemplo, todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por via oral ou todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A terapia de combinação também pode abranger a administração dos agentes terapêuticos conforme descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias não medicamentosas (por exemplo, cirurgia ou tratamento por radiação). Quando a terapia de combinação compreende ainda um tratamento não medicamentoso, o tratamento não medicamentoso pode ser conduzido em qualquer momento adequado, desde que um efeito benéfico da co-ação da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento não medicamentoso seja alcançado. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico ainda é alcançado quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou mesmo semanas.

[00142] Os compostos da presente invenção também são úteis como compostos padrão ou de referência, por exemplo, como um padrão de qualidade ou controle, em testes ou ensaios envolvendo agonistas de FXR. Tais compostos podem ser fornecidos em um kit comercial, por exemplo, para uso em pesquisa farmacêutica envolvendo atividade

agonista de FXR. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser usado como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida a um composto com uma atividade desconhecida. Isso asseguraria ao experimentador que o ensaio estava sendo realizado adequadamente e forneceria uma base para comparação, especialmente se o composto de teste fosse um derivado do composto de referência. Ao desenvolver novos ensaios ou protocolos, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados para testar a sua eficácia.

[00143] A presente invenção também abrange um artigo de fabricação. Quando usado neste documento, o artigo de fabricação se destina a incluir, mas não se limitar a, kits e embalagens. O artigo de fabricação da presente invenção, compreende: (a) um primeiro recipiente; (b) uma composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, em que a composição compreende: um primeiro agente terapêutico, compreendendo um composto da presente invenção ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e, (c) um encarte de embalagem informando que a composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento de dislipidemias e suas sequelas. Em outra modalidade, o encarte de embalagem afirma que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação (conforme definido anteriormente) com um segundo agente terapêutico para o tratamento de fibrose e suas sequelas. O artigo de fabricação pode compreender ainda: (d) um segundo recipiente, em que os componentes (a) e (b) estão localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) está localizado dentro ou fora do segundo recipiente. Localizado dentro do primeiro e segundo recipientes, significa que o respectivo recipiente contém o item dentro de seus limites.

[00144] O primeiro recipiente é um receptáculo usado para conter uma composição farmacêutica. Este recipiente pode ser para fabrica-

ção, armazenamento, transporte e/ou venda individual/a granel. O primeiro recipiente destina-se a cobrir uma garrafa, jarra, frasconete, frasco, seringa, tubo (por exemplo, para uma preparação de creme) ou qualquer outro recipiente usado para fabricar, reter, armazenar ou distribuir um produto farmacêutico.

[00145] O segundo recipiente é usado para conter o primeiro recipiente e, opcionalmente, o encarte de embalagem. Exemplos do segundo recipiente incluem, mas não estão limitados a, caixas (por exemplo, papelão ou plástico), engradados, caixas de papelão, sacos (por exemplo, sacos de papel ou plástico), bolsas e sacos. O encarte de embalagem pode ser fisicamente preso ao exterior do primeiro recipiente por meio de fita, cola, grampo ou outro método de fixação, ou pode ficar dentro do segundo recipiente sem qualquer meio físico de fixação ao primeiro recipiente. Alternativamente, o encarte de embalagem está localizado do lado de fora do segundo recipiente. Quando localizado do lado de fora do segundo recipiente, é preferível que o encarte de embalagem seja fisicamente fixado por meio de fita, cola, grampo ou outro método de fixação. Alternativamente, ele pode ser adjacente ou tocar a parte externa do segundo recipiente sem estar fisicamente preso.

[00146] O encarte de embalagem é um rótulo, etiqueta, marcador que recita informações relacionadas à composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente. A informação recitada geralmente será determinada pela agência reguladora que rege a área na qual o artigo de fabricação deve ser vendido (por exemplo, a United States Food and Drug Administration). De preferência, o encarte de embalagem recita especificamente as indicações para as quais a composição farmacêutica foi aprovada. O encarte de embalagem pode ser feito de qualquer material no qual uma pessoa possa ler as informações nele contidas ou nele contidas. De preferência, o encarte de embalagem é

um material imprimível (por exemplo, papel, plástico, papelão, folha, papel adesivo ou plástico) no qual a informação desejada foi formada (por exemplo, impressa ou aplicada).

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

[00147] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por muitos métodos disponíveis para aqueles versados na técnica da química orgânica. Os esquemas sintéticos gerais para a preparação de compostos da presente invenção são descritos abaixo. Estes esquemas são ilustrativos e não pretendem limitar as técnicas possíveis que um especialista na técnica pode usar para preparar os compostos no presente documento descritos. Diferentes métodos para preparar os compostos da presente invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica. Exemplos de compostos da presente invenção preparados por métodos descritos nos esquemas gerais são dados na seção de Exemplos apresentada a seguir. A preparação de exemplos homoquirais pode ser realizada por técnicas conhecidas por alguém versado na técnica. Por exemplo, os compostos homoquirais podem ser preparados por separação de produtos racêmicos ou diastereômeros por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, os compostos de exemplo podem ser preparados por métodos conhecidos para originar produtos enriquecidos enantiomericamente ou diastereomericamente.

[00148] As reações e técnicas descritas nesta seção são realizadas em solventes apropriados para os reagentes e materiais usados e são adequados para as transformações sendo efetuadas. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos dados abaixo, deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, incluindo a escolha do solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração do experimento e procedimentos de processamento, são escolhidas para serem as condições padrão para essa reação, que deve ser pronta-

mente reconhecida por alguém versado na técnica. É entendido por alguém versado na técnica da síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula deve ser compatível com os reagentes e reações propostas. Tais restrições aos substituintes que são compatíveis com as condições de reação ficarão facilmente evidentes para alguém versado na técnica, com alternativas necessárias quando substituintes incompatíveis estão presentes. Isso às vezes exigirá um julgamento para modificar a ordem das etapas de síntese ou para selecionar um esquema de processo particular em vez de outro, a fim de obter um composto da invenção. Também será reconhecido que outra consideração importante no planejamento de qualquer rotina sintética neste campo é a escolha judiciosa de um grupo de proteção usado para proteção de grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Um relato confiável que descreve as muitas alternativas para o praticante treinado é Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Quarta Edição, Wiley and Sons (2007).

EXEMPLOS

[00149] Os exemplos seguintes ilustram as modalidades particulares e preferidas da presente invenção e não limitam o escopo da presente invenção. Abreviações e símbolos químicos, bem como abreviações e símbolos científicos, têm seus significados usuais e habituais, a menos que especificado de outra forma. Abreviaturas adicionais usadas nos Exemplos e em outras partes deste pedido são definidas abaixo. Os intermediários comuns são geralmente úteis para a preparação de mais de um Exemplo e são identificados sequencialmente (por exemplo, Intermediário 1, Intermediário 2) e são abreviados como Int. 1 ou I1, Int. 2 ou I2. Os compostos dos Exemplos são identificados pelo exemplo e ETAPA em que foram preparados (por exemplo, "1-A" denota o Exemplo 1, ETAPA A), ou pelo exemplo apenas onde o com-

posto é o composto título do exemplo (por exemplo, "1" denota o composto título do Exemplo 1). Em alguns casos, são descritas preparações alternativas de intermediários ou exemplos. Frequentemente, os químicos versados na técnica de síntese podem conceber preparações alternativas que podem ser desejáveis com base em uma ou mais considerações, tais como tempo de reação mais curto, materiais de partida menos caros, facilidade de operação ou isolamento, rendimento melhorado, passíveis de catálise, evitação de reagentes tóxicos, acessibilidade de instrumentação especializada e diminuição do número de ETAPAS lineares. A intenção de descrever preparações alternativas é permitir ainda a preparação dos exemplos desta invenção. Em alguns casos, alguns grupos funcionais nos exemplos e reivindicações delineados podem ser substituídos por substituições bio-sostéricas bem conhecidas na técnica, por exemplo, a substituição de um grupo de ácido carboxílico por um tetrazol ou uma porção de fosfato. Os dados de ^1H NMR coletados em dimetilsulfóxido deuterado usaram supressão de água no processamento de dados. Os espectros relatados não são corrigidos para os efeitos da supressão de água. Os prótons adjacentes à frequência de supressão de água de 3,35 ppm exibem intensidade de sinal diminuída.

ABREVIATURAS

[00150] As seguintes abreviaturas são usadas nos Esquemas, Exemplos e em outros lugares no presente documento:

EtOAc = acetato de etila

PE = éter de petróleo

DMF = dimetilformamida

THF = tetra-hidrofurano

K_2CO_3 = carbonato de potássio

Na_2CO_3 = carbonato de sódio

MgSO_4 = sulfato de magnésio

DCM = CH_2Cl_2 = cloreto de metileno

MeOH = metanol

HCl = ácido clorídrico

AcOH = ácido acético

Cs_2CO_3 = carbonato de césio

DMSO = dimetilsulfóxido

TEA = trietilamina

BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)-fosfônio

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

2-DMAP = 2-dimetilaminopiridina

PCC = clorocromato de piridínio

PDC = dicromato de piridínio

DIBAL-H = hidreto de diisobutilalumínio

rotovap = evaporação rotativa

min = minuto(s)

h ou hr = hora(s)

d = dia(s)

rt = temperatura ambiente

mL = mililitro

g = grama(s)

mg = miligrama(s)

mmol = milimol(s)

LRMS = espectrometria de massa de baixa resolução

NMR = ressonância magnética nuclear

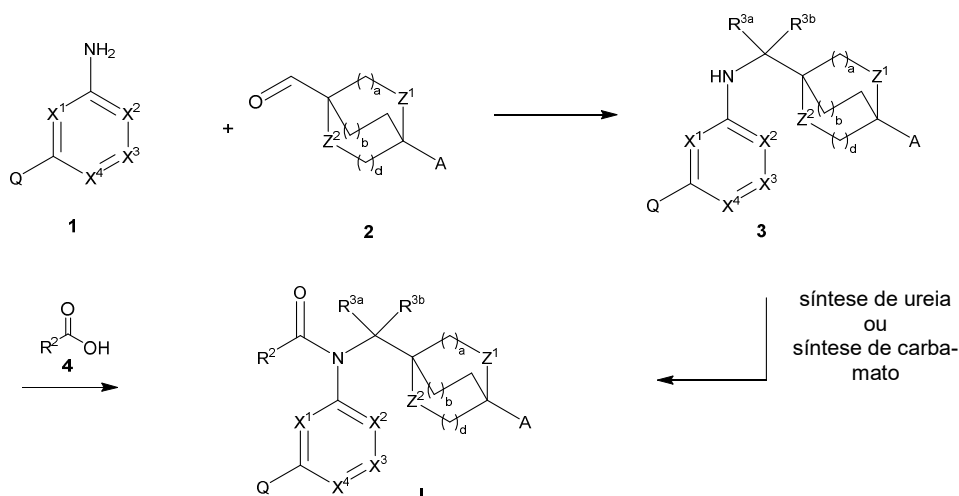
HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho

SÍNTESE

[00151] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de várias maneiras bem conhecidas por alguém versado na técnica da síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sin-

tetizados usando os métodos descritos abaixo, juntamente com métodos de síntese conhecidos na técnica da química orgânica, ou variações dos mesmos conforme apreciado pelos versados na técnica. Os métodos preferidos incluem, porém, não estão limitados aos descritos abaixo. Todas as referências citadas neste documento são incorporadas em sua totalidade por referência.

[00152] Os novos compostos de Fórmula I podem ser preparados usando as reações e técnicas descritas nesta seção. As reações são realizadas em solventes apropriados para os reagentes e materiais usados e são adequados para as transformações que estão sendo efetuadas. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos descritos abaixo, deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, incluindo solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração do experimento e procedimentos de trabalho, são escolhidas para serem as condições padrão para essa reação, que deve ser facilmente reconhecida por alguém versado na técnica. Alguém versado na técnica da síntese orgânica entende que a funcionalidade presente em várias porções da molécula de edital deve ser compatível com os reagentes e reações propostas. Nem todos os compostos de Fórmula I que caem em uma determinada classe podem ser compatíveis com algumas das condições de reação exigidas em alguns dos métodos descritos. Tais restrições aos substituintes, que são compatíveis com as condições de reação, ficarão facilmente evidentes para alguém versado na técnica e métodos alternativos devem ser usados.

ESQUEMA 1

[00153] O Esquema 1 descreve a síntese de compostos de Fórmula I. O intermediário 3 pode ser sintetizado por acoplamento do Intermediário 1 e intermediário 2 sob condições de aminação redutiva que são métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica. A síntese de imina pode ocorrer na presença de ácido, como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução de imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) para proporcionar o Intermediário 3. O intermediário 3 pode ser submetido a uma variedade de transformações diferentes usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos para proporcionar variações da Fórmula I:

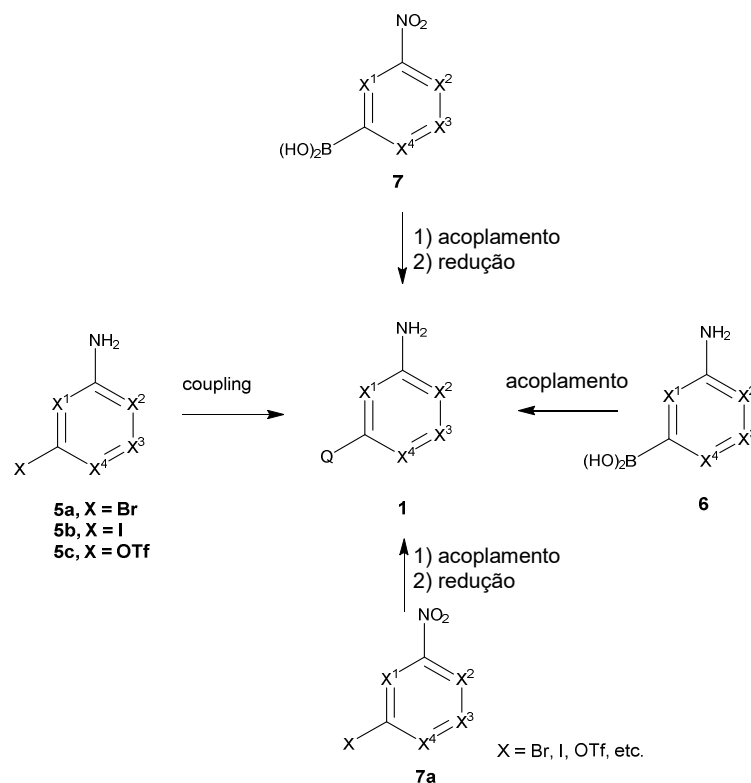
[00154] Amidas: O intermediário 4 pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sintetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, oxicloreto de fósforo, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.),

em temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode, então, reagir com o Intermediário 3 na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc. ou uma combinação de pelo menos dois destes) para gerar compostos de Fórmula I.

[00155] Ureias: o Intermediário 3 pode ser submetido a tratamento com isocianatos na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para produzir ureias representadas pela fórmula I. Alternativamente, o Intermediário 3 pode ser ativado por tratamento com trifosgênio na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) de 0 °C à temperatura ambiente. O intermediário 3 ativado pode, então, ser tratado com alquil ou aril ou heteroarilamina substituída na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, THF, etc.) em temperatura ambiente para produzir ureias representadas por fórmula I.

[00156] Carbamatos: o Intermediário 3 pode ser tratado com cloroformiatos (ou alcoóis, ativados como carbonatos) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, t-BuOK etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, THF, etc.) a 0°C à temperatura ambiente para proporcionar carbamatos representados pela fórmula I.

[00157] O intermediário 1 (Esquema 1) pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sintetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O Intermediário 1 pode ser acessado de várias maneiras, conforme descrito nos Esquemas 2-10, usando vários métodos conhecidos reconhecidos pelos versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos.

ESQUEMA 2

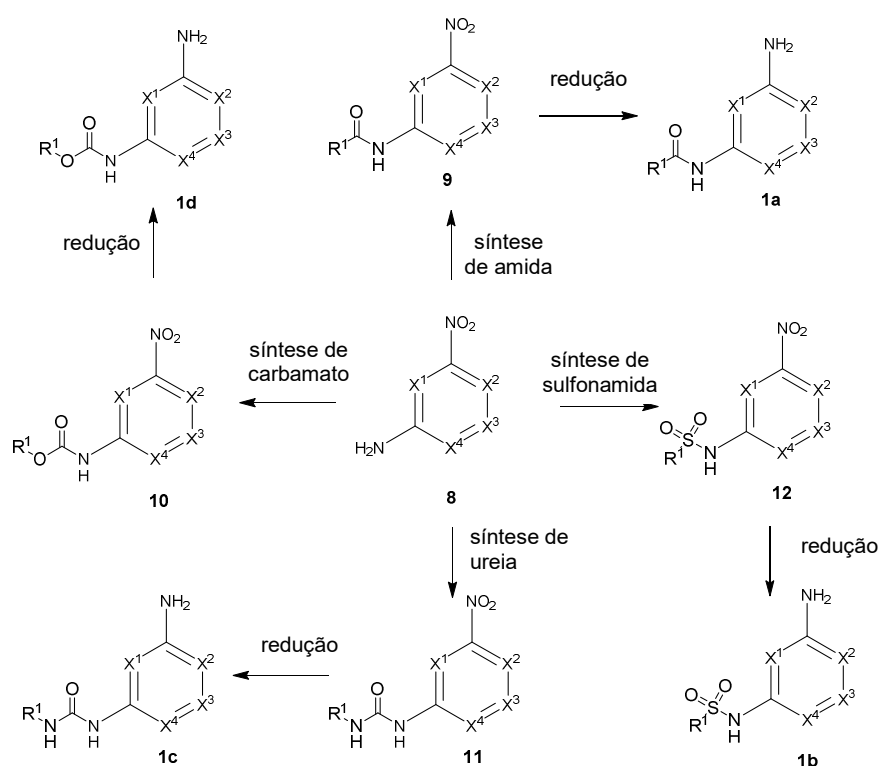
[00158] O Intermediário 1 pode ser acessado de várias maneiras, conforme descrito no Esquema 2. Os intermediários 5, 6 e 7 podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. Os intermediários 5, 6 e 7 podem ser submetidos a reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal usando vários métodos conhecidos reconhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos descritos em Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH e referências no presente documento citadas. Os intermediários 5, 6 e 7 podem ser submetidos a várias reações catalisadas por metal (incluindo, porém, não se limitando a, reações como acoplamento de Ullmann, Buchwald, Suzuki, Stille, Sonogashira, etc.). Essas reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de catalisador de metal (por exemplo, CuBr , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, etc.) e ligante apropriado (incluindo, porém, não se limitando a ligantes, como prolina, 1,10-fenantrolina, triciclohexilfosfina, dppf, etc.) conforme necessário. As reações de acoplamento de Ullmann e Buchwald do Intermediário 5 podem ser realizadas com vários parceiros de acoplamento, tais como alquil ou cicloalquil ou heterociclil ou heteroaril aminas, alcoóis de alquila ou cicloalquila ou heterociclila ou heteroarila, fenóis, etc. a reação do Intermediário 6 e 7 pode ser realizada com vários parceiros de acoplamento, tais como alcenos, alquenil haletos ou triflatos, etc. O intermediário 5 pode ser submetido a acoplamentos cruzados de Suzuki, Stille, etc. com parceiros de acoplamento, como ácidos alquil, alil, alquenil borônicos, ésteres de ácido borônico, sais de trifluoroborato; alquila, alila, alquinila, reagentes de organoestanho, etc. As reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de base conforme necessário (incluindo, porém, não se limitando a Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , NaOtBu , etc.) e solvente (por exemplo, dioxano, THF, DME, tolueno, metanol, DMF, água, etc. ou a mistura de dois ou três destes solventes) sob condições de aquecimento para proporcionar o Intermediário 1. Alternativamente, o Intermediário 5 pode ser convertido em reagente organoestanho usando hexametildiestanho na presença de um catalisador de paládio e em solvente (por exemplo, Tolueno, THF etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alquil, acil, alquenil, alil haletos, triflatos, etc. em um acoplamento de Stille (Sherer, B., *et al.* PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 5 pode ser convertido em reagente de organoboro usando bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, etc. na presença de um catalisador de paládio, como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e base, como acetato de potássio em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) em temperatura de refluxo, que após o aco-

plamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alcenos, alquênios haletos ou triflatos, etc. em um acoplamento de Suzuki proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 7a pode ser submetido à reação de acoplamento com óxido de dimetil fosfina na presença de catalisador de paládio como bis(dibenzilidenoacetona)paládio e ligante como XantPhos e base inorgânica como carbonato de cério em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) sob condições de aquecimento para produzir o óxido de fosfina correspondente.

[00159] O intermediário 7 ou 7a seguido pelas reações de acoplamento conforme descrito acima proporcionou o intermediário de nitro, que pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica incluindo, porém, não se limitando a, redução na presença de catalisador, como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o Intermediário 1.

ESQUEMA 3



[00160] O intermediário 1a-d pode ser acessado de várias maneir-

ras, conforme descrito no Esquema 3. O intermediário 8 pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sintetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 8 pode ser submetido a uma variedade de transformações diferentes usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos para produzir os intermediários 9-12:

[00161] Amidas: o intermediário 8 pode ser reagido com intermediários ácidos ativados na presença de base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.) para gerar intermediários 9.

[00162] Carbamatos: o intermediário 8 pode ser tratado com cloroformatos (ou alcoóis, ativados como carbonatos) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, t-BuOK etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, THF, etc.) de 0°C à temperatura ambiente para proporcionar os intermediários 10.

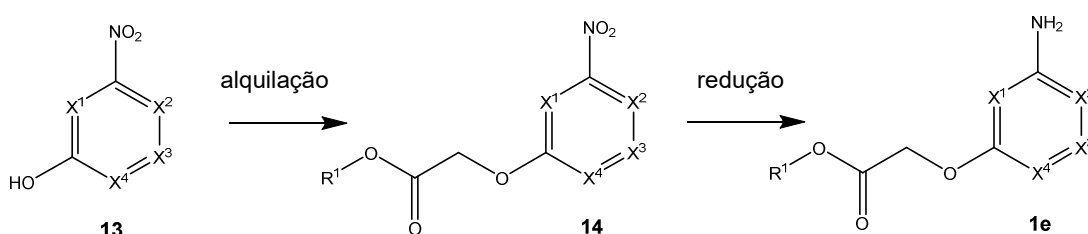
[00163] Ureias: o intermediário 8 pode ser submetido a tratamento com isocianatos na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para proporcionar os intermediários 11. Alternativamente, o intermediário 8 pode ser ativado por tratamento com trifosgênio na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) a 0°C à temperatura ambiente. O intermediário ativado 8 pode, então, ser tratado com alquila ou aril ou heteroaril amina substituída na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) no solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para proporcionar os intermediários 11.

[00164] Sulfonamidas: O intermediário 8 pode ser tratado com cloretos de sulfonila na presença de uma base (por exemplo, piridina,

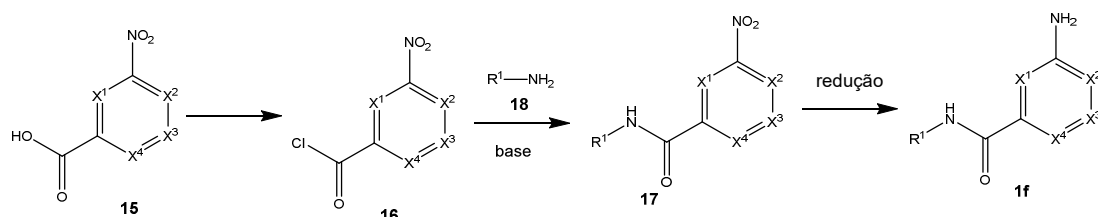
DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre 0 °C a 90°C para gerar intermediários 12.

[00165] Os intermediários 9-12 podem ser reduzidos usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando a, redução na presença de catalisador, como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir os intermediários 1a-d respectivamente (como mostrado no Esquema 3).

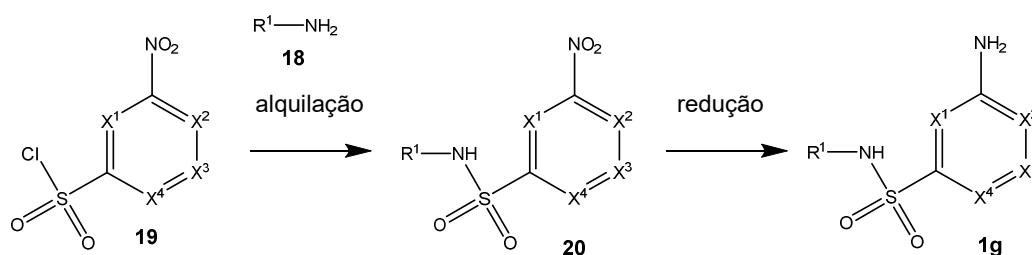
ESQUEMA 4



[00166] O intermediário 1e pode ser acessado como descrito no Esquema 3. O intermediário 13 pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sintetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 13 pode ser submetido à alquilação usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando à reação com alquil ou aril ou heteroaril 2-bromoacetato na presença de uma base (por exemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, acetona etc.) sob condições de aquecimento para produzir o intermediário 14. O intermediário 14 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando à redução na presença de catalisador, como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o intermediário 1e.

ESQUEMA 5

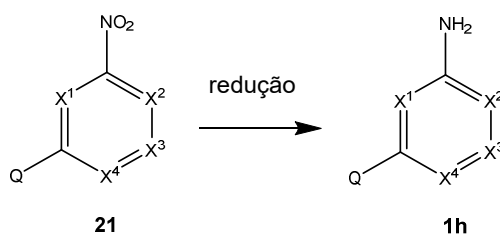
[00167] O Esquema 5 descreve a síntese dos intermediários 1f. Os intermediários 15 podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 16 pode ser preparado a partir do Intermediário 15 usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica, porém, não limitado aos descritos no presente documento (por exemplo, oxicloreto de fósforo, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário 16 de ácido ativado pode, então, reagir com o Intermediário 18 na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) para gerar o intermediário 17. O intermediário 17 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica incluindo, porém, não se limitando a, redução na presença de catalisador, tal como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o intermediário 1f.

ESQUEMA 6

[00168] O Esquema 6 descreve a síntese dos intermediários 1g. Os intermediários 19 podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem

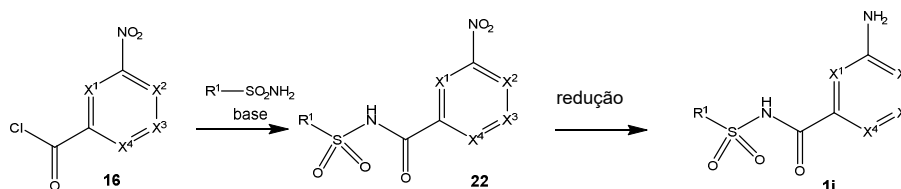
ser sintetizados por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 19 pode, então, reagir com o Intermediário 18 na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) para gerar o intermediário 20. O intermediário 20 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando a, redução na presença de catalisador, como Pd e gás hidrogênio, à pressão e temperatura ambiente para produzir o intermediário 1g.

ESQUEMA 7



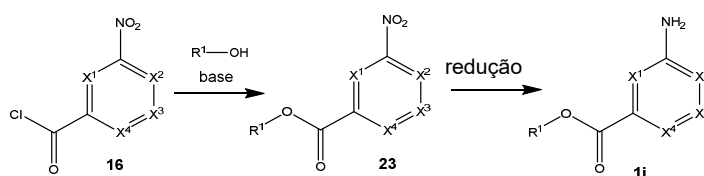
[00169] Esquema 7 descreve a síntese de intermediários 1h. Os intermediários 21 podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 21 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando a, redução na presença de catalisador, como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o Intermediário 1h. Os intermediários 1h também podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos descritos no presente documento.

ESQUEMA 8



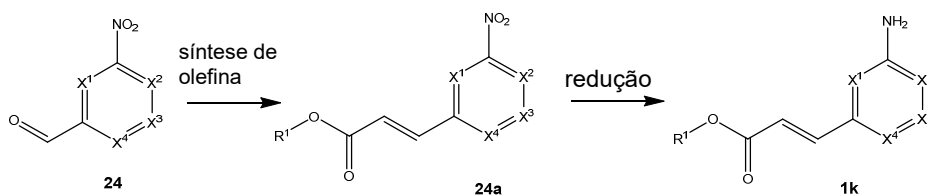
[00170] O Esquema 8 descreve a síntese dos intermediários 1i. O intermediário 16 (sintetizado como descrito no Esquema 5) pode ser reagido com sulfonamidas na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre 0 °C a 90 °C para gerar o Intermediário 22. O intermediário 22 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando à redução na presença de catalisador, tal como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o intermediário 1i.

ESQUEMA 9



[00171] O Esquema 9 descreve a síntese dos intermediários 1j. O intermediário 16 (sintetizado como descrito no Esquema 5) pode ser reagido com alcoóis ou fenóis na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM , THF, etc.), a temperaturas que variam entre 0 °C a 90 °C para gerar o Intermediário 23. O intermediário 23 pode ser reduzido usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando à redução na presença de catalisador tal como Pd e gás hidrogênio à pressão e temperatura ambiente para produzir o intermediário 1j.

ESQUEMA 10

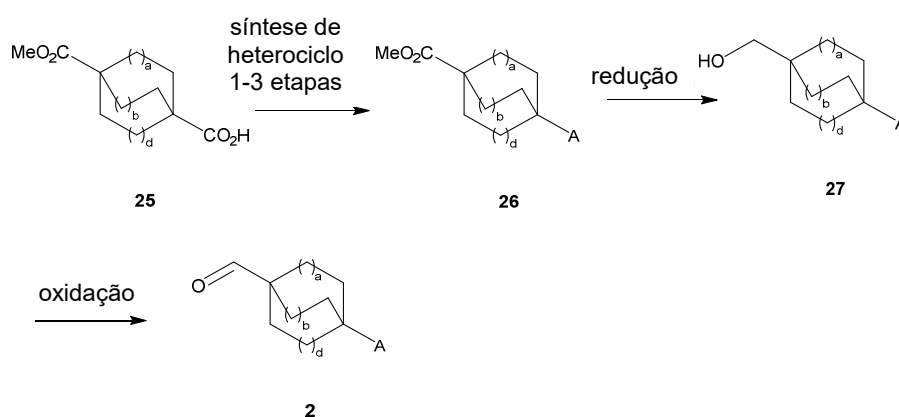


[00172] O Esquema 10 descreve a síntese de intermediários 1k. O intermediário 24 pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sin-

tetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. O intermediário 24 pode ser submetido à reação com alquil 2- (dimetoxifosforil)acetato na presença de uma base (por exemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , etc.) em solvente prótico polar (por exemplo, água, metanol, etanol, etc.) para proporcionar o intermediário 24a. O intermediário 24a pode ser submetido à redução usando as condições reconhecidas por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando ao descrita, como aquecimento na presença de dihidrato de cloreto de estanho(II) em solvente prótico polar, como água, para proporcionar o Intermediário 1k. O intermediário 1k pode ser convertido em compostos de fórmula I usando as etapas descritas no Esquema 1.

[00173] Os intermediários 2 (Esquema 1) podem ser acessados de várias maneiras, conforme descrito no Esquema 11, usando vários métodos conhecidos reconhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos.

ESQUEMA 11



[00174] O Esquema 11 descreve a síntese do Intermediário 2. O ácido 4- (metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico comercialmente disponível pode ser submetido à síntese do anel heterocíclico para se obter compostos do Intermediário 26.

[00175] Formação de heterociclo (A). A porção de ácido carboxílico do composto 25 pode ser convertida em vários heterociclos (A) usando

vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos:

[00176] A = 1,2,4-oxadiazol. O intermediário 25 pode ser acoplado com várias oximas de amida (derivadas das nitrilas correspondentes por reação com hidroxilamina; veja, Hirawat, S., *et al.* WO 2006/110483) usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, CDI, BOP, EDC, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, THF, 1,4-dioxano, DMF, etc.) à temperatura ambiente. O intermediário acíclico pode ser subsequentemente ciclizado a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C). Alternativamente, a ciclização *in situ* pode ser realizada conduzindo o acoplamento do ácido 25 com oximas de amida a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C).

[00177] A = 1,2,5-oxadiazol. O intermediário 25 pode ser convertido em 1,2,5-oxadiazol como descrito em Broström, J. *et al. J. Med. Chem.* 2012, 55, 1817-1830 e referências no presente documento descritas.

[00178] A = 1,3,4-oxadiazol ou A = 1,3,4-tiadiazol. O intermediário 25 pode ser acoplado com hidrazida de ácido acético (descrito em WO 2014/071247, Bradner, J.E., *et al.*), usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, CDI, BOP, EDC, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo THF, 1,4-dioxano DMF, MeCN, etc.). O intermediário de hidrazida acíclica pode, então, ser ciclizado em 1,3,4-oxadiazol ou 1,3,4-tiadiazol usando, respectivamente, ácido 4-toluenossulfônico (Stabile, P. *et al. Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4801-4805) ou reagente de Laweson (Kitamura, S., *et al. PCT Int. Appl.*, 2008011130, 2008).

[00179] A = 5-alquil-1-metil-1*H*-pirazol 3-substituído. As metil cetonas podem ser tratadas com cloreto de base e ácido do Intermediário 25 para proporcionar uma dicetona, que após reação com sal de hidrazina substituído ou não substituído em solvente prótico polar, tal como etanol à temperatura de refluxo, proporcionou o éster 26 onde A

é pirazol substituído ou não substituído com alquila. (Conforme descrito em Cadilla, R., *et al.* WO 03/074495 A1).

[00180] A = Isoxazol. A dicetona preparada a partir do Intermediário 25, como descrito acima, pode ser após reação com sal de cloridrato de hidroxil amina em solvente prótico polar, tal como etanol à temperatura de refluxo, proporcionou o éster 26, onde A é isoxazol substituído com alquila (como descrito em Cadilla, R., *et al.* WO 03/074495 A1).

[00181] A = 5- (3-alquil-1-metil-1H-pirazol). A dicetona preparada a partir do Intermediário 25, como descrito acima, pode ser após reação com alquil hidrazina em solvente prótico polar, como etanol à temperatura de refluxo, proporcionando o éster 26, em que A é pirazol substituído com alquila.

[00182] A = heteroarila substituída. O intermediário 25 pode ser submetido à reação de Minisci com compostos heteroarila substituídos, tais como piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, pirazol, etc. na presença de nitrato de prata e persulfato de potássio ou persulfato de amônio em DCM (ou quaisquer outras condições que podem ser usadas para gerar radical centrado em carbono) e mistura de água como um solvente à temperatura ambiente para se obter o éster 26 (conforme descrito em Ling-Bo, Qu *et al.* *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 2750-2755 e Review: Duncton, M. A. J. *Med. Chem. Commun.*, 2011, 2, 1135-1161 e referências no presente documento descritas).

[00183] A = 2-Benzotiazol. Método A: Intermediário 25 pode ser acoplado com 2-aminobenzenotiol substituído (veja geralmente Chedel, MR, *et al.* *Synth. Commun.*, 1980, 10, 167-173; síntese de vários 2-aminobenzenotióis), usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, BOP, T₃P, EDC, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCE, THF, etc.). A reação de acoplamento pode ser conduzida a temperaturas elevadas (60 °C a 80 °C), con-

seguindo assim a formação *in situ* do 2-benzotiazol ciclizado.

[00184] Método B: Alternativamente, o Intermediário 25 pode ser acoplado com 2-cloroanilina substituída (disponível comercialmente) usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, T₃P, BOP, etc.), ou ativando o intermediário 25 para acilação usando qualquer número de reagentes (por exemplo, cloreto de oxalila, POCl₃, etc.). A carboxamida resultante pode ser tratada com reagente de Lawesson à temperatura elevada (120 °C), realizando assim uma ciclização *in situ* para 2-benzotiazol.

[00185] A = 2-Benzoxazol. O intermediário 25 pode ser acoplado com 2-aminofenol substituído (disponível comercialmente) usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, BOP, EDC, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, THF, etc.). A ciclização pode ser realizada em refluxo de tolueno na presença de ácido tósico.

[00186] A = 2-Benzimidazol. O intermediário 25 pode ser acoplado com 3,4-diaminobenzoato de etila usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, TBTU, T₃P, PiBOP, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, NMP, etc.), então, ciclizado para o 2- benzimidazol sob condições ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C).

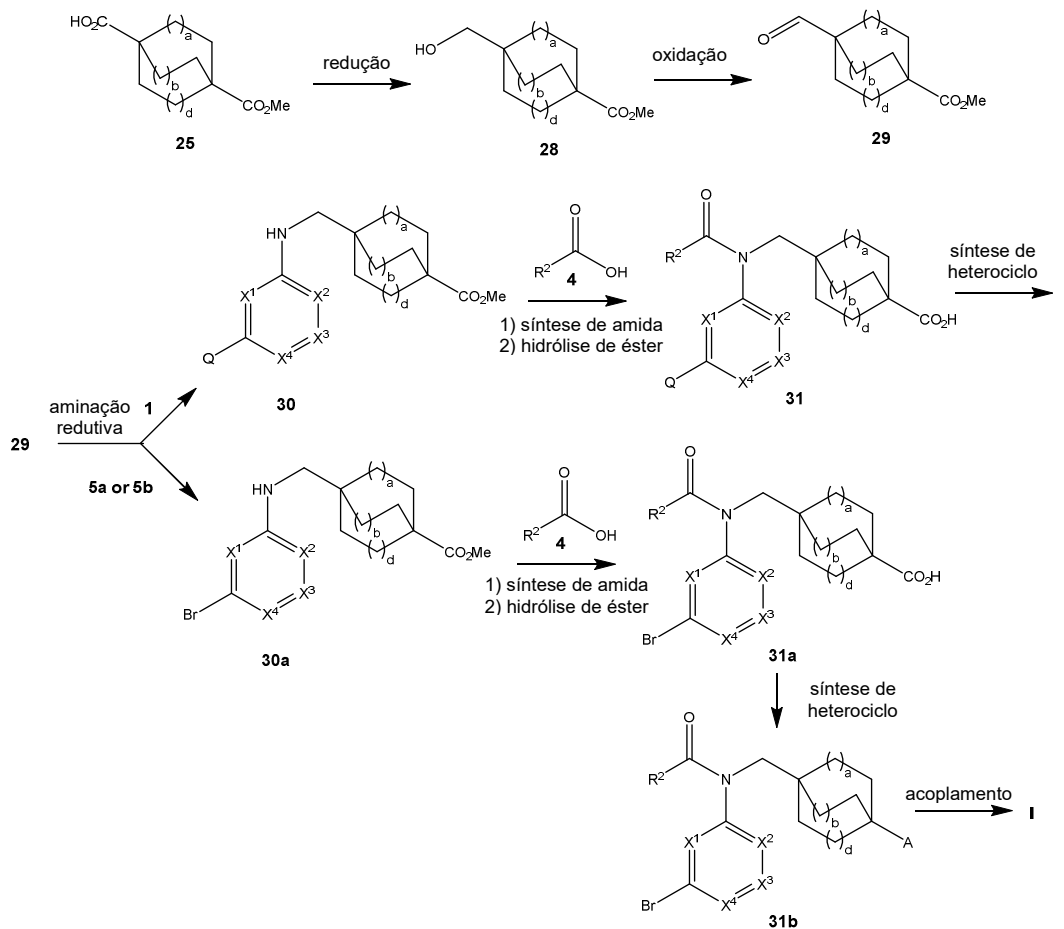
[00187] A = 2-Quinazolina. O intermediário 25 pode ser acoplado com dicloridrato de 4-amino-3- (aminometil)benzoato (Pascal, R. *et al. Eur. J. Org. Chem.* 2000, 22, 3755-3761), usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo HBTU, EDC, PiBOP, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, MeCN, THF, etc.). A ciclização pode ser realizada em condições ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C). O intermediário de di-hidroquinazolina resultante pode ser oxidado à 2-quinazolina usando um agente de oxidação como DDQ.

[00188] A = 1-triazol. O intermediário 25 pode ser convertido na amina correspondente via rearranjo de Curtius (como descrito em Shioiri, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203-6205). A amina após tratamento com reagente, tal como *p*-tolueno sulfonil azida pode ser convertida na azida correspondente que após reação com alcina adequada (como descrito em Boren, BC *et al J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 8923-8930) proporcionou triazol.

[00189] A = 1,2,4-triazol substituído. O intermediário 25 pode ser convertido na hidrazida correspondente e pode ser submetido à reação com carboxamida substituída na presença de anidrido trifluorometanossulfônico e 2-fluoropiridina sob condições de aquecimento conforme descrito por Charette, A. B. *et al. Org. Lett.*, 2015, 17, 1184–1187.

[00190] 'A' pode ser outros heterociclos, tais como oxazóis substituídos, bem como, tiazóis, imidazóis, isoxazóis, triazóis, pirazóis não substituídos e podem ser sintetizados como descrito na referência: Wloch, J. *et al Org. Lett.* 2014, 16, 4094–4097 e referências no presente documento citadas. Alternativamente, o grupo funcional ácido do Intermediário 25 pode ser convertido em heterociclos como descrito nos esquemas 2-9 usando métodos e referências da literatura no presente documento descritos.

[00191] O intermediário 26 pode ser submetido à redução por um agente de redução (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄, etc.) em solvente clorado ou etéreo (por exemplo, DCM, éter, 1,4-dioxano, THF, etc.) para produzir o intermediário 27 . O intermediário 27 pode ser oxidado por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC, etc.) para produzir o intermediário 2.

ESQUEMA 12

[00192] O Esquema 12 descreve uma síntese alternativa de compostos de Fórmula I com a sequência de etapas modificada. O ácido 4- (metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico 25 comercialmente disponível pode ser submetido à redução na presença de agente de redução à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄, etc.) para produzir o intermediário 28. O intermediário 28 pode ser oxidado ao Intermediário 29, por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). O intermediário 1 e o intermediário 29 podem reagir na presença de ácido, como ácido acético, em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguido por redução com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio,

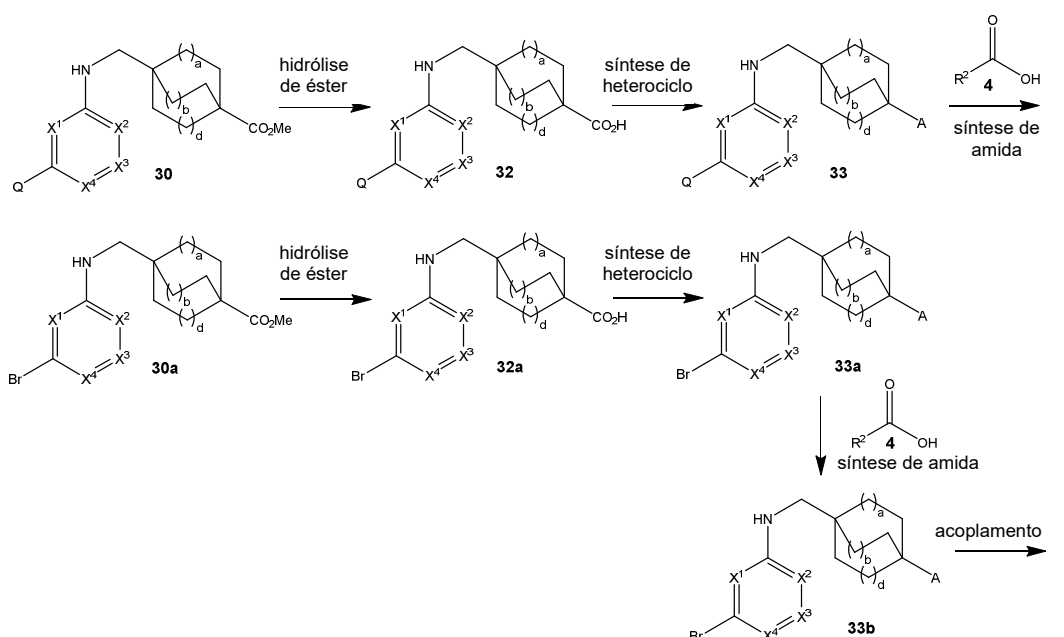
etc.) para produzir o intermediário 30. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 30 na presença de uma base para gerar a amida correspondente. A hidrólise subsequente do éster metílico com uma base de hidróxido alcalino pode fornecer o intermediário 31. O intermediário 31 pode ser convertido em vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para proporcionar os compostos de fórmula I.

[00193] Alternativamente, o intermediário 29 e o intermediário 5a ou 5b podem ser submetidos à aminação redutiva usando vários métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica. A síntese de imina na presença de ácido, como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução de imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) proporcionou o intermediário 30a. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre -30 °C e as temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o Intermediário 30a na presença de uma base para gerar a amida correspondente. A hidrólise subsequente do éster metílico com uma

base de hidróxido alcalino pode fornecer o intermediário 31a. O intermediário 31a pode ser convertido em vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para fornecer o intermediário 31b. O intermediário 31b pode ser submetido a reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos descritos em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH e referências no presente documento citadas. O intermediário 31b pode ser submetido a várias reações catalisadas por metal (incluindo, porém, não se limitando a, reações como acoplamento de Ullmann, Buchwald, Suzuki, Stille, Sonogashira, etc.). Essas reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de catalisador metálico (por exemplo, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, etc.) e ligante apropriado (incluindo, porém, não se limitando a ligantes como prolina, 1,10-fenantrolina, triciclo-hexilfosfina, dppf, etc.) como e quando necessário. As reações de acoplamento de Ullmann e Buchwald do intermediário 31b podem ser realizadas com vários parceiros de acoplamento, tais como alquil ou cicloalquil ou heterociclílico ou heteroaril amina, alcoóis de alquila ou cicloalquila ou heterociclílica ou heteroarila, fenóis, etc. O intermediário 31b pode ser submetido a Suzuki, Heck, Stille, etc. acoplamentos cruzados com parceiros de acoplamento, tais como ácidos alquil, alil, alquênico, borônicos, ésteres de ácido borônico, sais de trifluoroborato; alquila, alila, alquínica, reagentes de organoestanho, etc. As reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de base conforme necessário (incluindo, porém, não se limitando a Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, NaOtBu, etc.) e solvente (por exemplo,

dioxano, THF , DME, tolueno, metanol, DMF, água, etc. ou a mistura de dois ou três destes solventes) sob condições de aquecimento para se obter os compostos de fórmula I. Alternativamente, o intermediário 31b pode ser convertido em reagente de organoestanho usando hexametildiestanho na presença de um catalisador de paládio e em solvente (por exemplo, tolueno, THF etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alquil, acil, alquenil, alil haletos, triflatos, etc. em um acoplamento de Stille (Sherer, B., *et al.* PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 31b pode ser convertido em reagente de organoboro usando bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, etc. na presença de um catalisador de paládio, como Pd(dppf)Cl₂ e base, como acetato de potássio em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alcenos, alquenil haletos ou triflatos, etc. em um acoplamento de Suzuki proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 31b pode ser submetido à reação de acoplamento com óxido de dimetil fosfina na presença de catalisador de paládio, como bis(dibenzilidenoacetona)paládio e ligante, como XantPhos e base inorgânica, como carbonato de cézio em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) sob condições de aquecimento para proporcionar o óxido de fosfina correspondente.

ESQUEMA 13



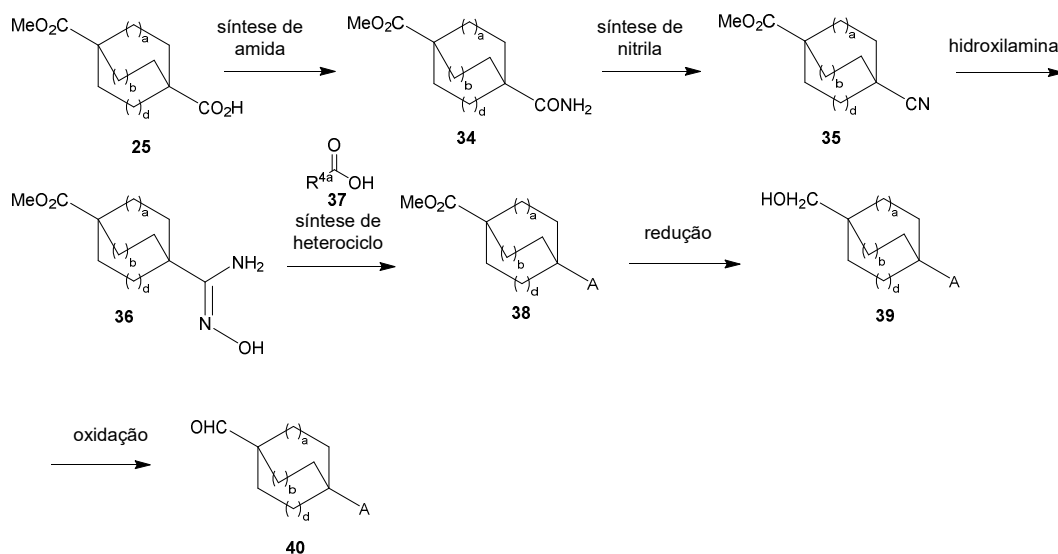
[00194] O Esquema 13 descreve uma síntese alternativa de compostos de Fórmula I com a sequência de etapas modificada.

[00195] O intermediário 30 (descrito no Esquema 12) pode ser submetido à hidrólise do éster metílico com uma base de hidróxido alcalino para fornecer o intermediário 32. O intermediário 32 pode ser convertido em vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para proporcionar os compostos de fórmula 33. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 33 na presença de uma base para gerar compostos de fórmula I.

[00196] Alternativamente, o intermediário 30a (descrito no Esquema 12) pode ser submetido à hidrólise do éster metílico com uma base de hidróxido alcalino para fornecer o intermediário 32a. O intermediário 32a pode ser convertido em vários heterociclos (A) usando vários mé-

todos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para proporcionar os compostos de fórmula 33a. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre -30 °C e as temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 33a na presença de uma base para gerar o Intermediário 33b. O intermediário 33b pode ser submetido a reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal usando vários métodos conhecidos reconhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos descritos em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH e referências no presente documento citadas. O intermediário 33b pode ser submetido a várias reações catalisadas por metal (incluindo, porém, não se limitando a, reações como acoplamento de Ullmann, Buchwald, Suzuki, Stille, Sonogashira, etc.). Estas reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de catalisador metálico (por exemplo, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, etc.) e ligante apropriado (incluindo, porém, não se limitando a ligantes como prolina, 1,10-fenantrolina, triciclo-hexilfosfina, dppf, etc.) como e quando necessário. As reações de acoplamento de Ullmann e Buchwald do intermediário 33b podem ser realizadas com vários parceiros de acoplamento, tais como alquil ou cicloalquil ou heterocicilil ou heteroaril aminas, alcoóis de alquila ou cicloalquila ou heterociclila ou heteroarila, fenóis, etc. O intermediário 33b pode ser submetido a Suzuki, Heck, Stille, etc. acoplamentos cruzados com parceiros de acoplamento,

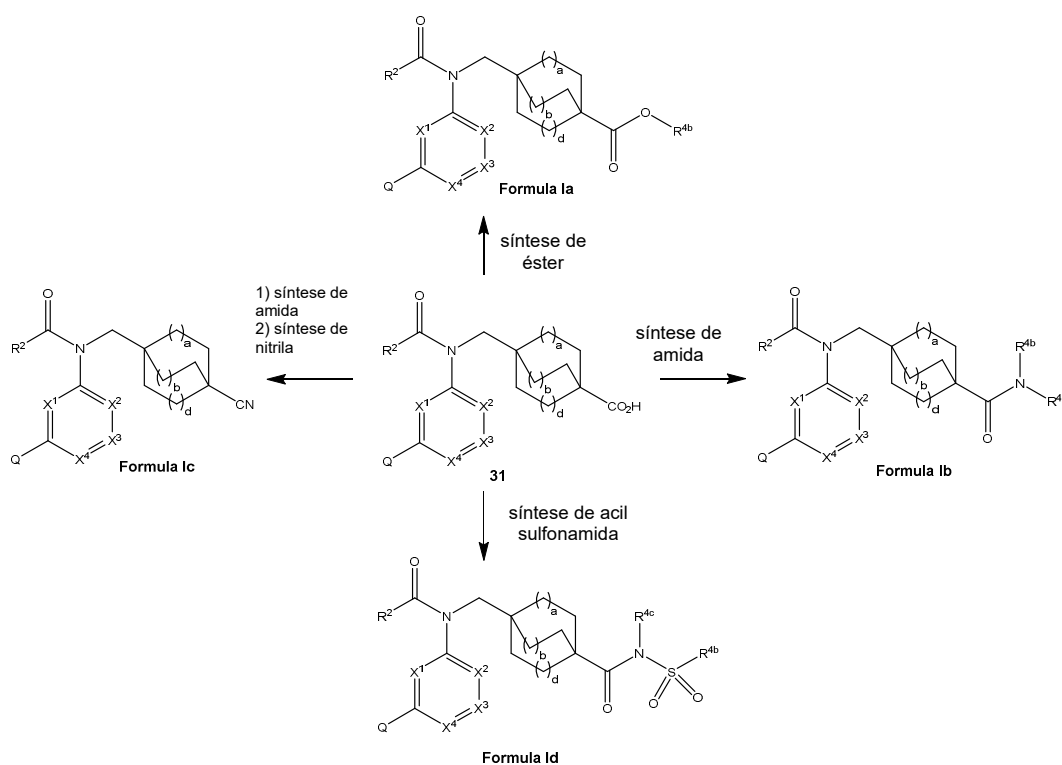
tais como ácidos alquil, alil, alquenil borônicos, ésteres de ácido borônico, sais de trifluoroborato; alquila, alila, alquinila, reagentes de organoestanho, etc. As reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de base conforme necessário (incluindo, porém, não se limitando a Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , NaO^tBu , etc.) e solvente (por exemplo, dioxano, THF, DME, tolueno, metanol, DMF, água, etc. ou a mistura de dois ou três destes solventes) sob condições de aquecimento para se obter compostos de fórmula I. Alternativamente, o Intermediário 33b pode ser convertido em reagente de organoestanho usando hexametildiestanho na presença de um catalisador de paládio e em solvente (por exemplo, tolueno, THF etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alquil, acil, alquenil, alil haletos, triflatos, etc. em um acoplamento de Stille (Sherer, B., *et al.* . PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 33b pode ser convertido em reagente de organoboro usando bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, etc. na presença de um catalisador de paládio, tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e base como acetato de potássio em solvente (por exemplo dioxano, DMSO etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, tais como alcenos, alquenil haletos ou triflatos, etc. em um acoplamento de Suzuki proporcionou compostos representados pela fórmula I. O intermediário 33b pode ser submetido à reação de acoplamento com óxido de dimetil fosfina na presença de catalisador de paládio, como bis(dibenzilidenoacetona)paládio e ligante, como XantPhos e base inorgânica, como carbonato de cézio em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) sob condições de aquecimento para proporcionar o óxido de fosfina correspondente.

ESQUEMA 14

[00197] O Esquema 14 descreve a síntese do intermediário 40, onde A é anel 3- (5-substituído-1,2,4-oxadiazolil). O ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico 25 comercialmente disponível pode ser submetido à síntese de amida por tratamento com agente de ativação, como BOP, HATU, etc. na presença de solvente, como DCM, DMF, etc. e uma base orgânica, como Et₃N, DIPEA, etc. à temperatura ambiente na presença de cloreto de amônio para proporcionar o intermediário 34. O intermediário 34 pode ser convertido no Intermediário 35 por tratamento com anidrido trifluoroacético em piridina a 0°C ou por tratamento com POCl₃ e uma base como o imidazol. O intermediário 36 pode ser sintetizado pela reação do intermediário 35 com hidroxilamina; veja Hirawat, S., *et al.* WO 2006/110483. Intermediários 37 variadamente substituídos podem ser acoplados com intermediários 36 usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, CDI, BOP, EDC, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, THF, 1,4-dioxano, DMF, etc.) à temperatura ambiente. O intermediário acíclico pode ser subsequentemente ciclizado a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C). Alternativamente, a ciclização *in situ* pode ser realizada conduzindo o acoplamento de ácidos 37 com oximas de amida 36 a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C) para pro-

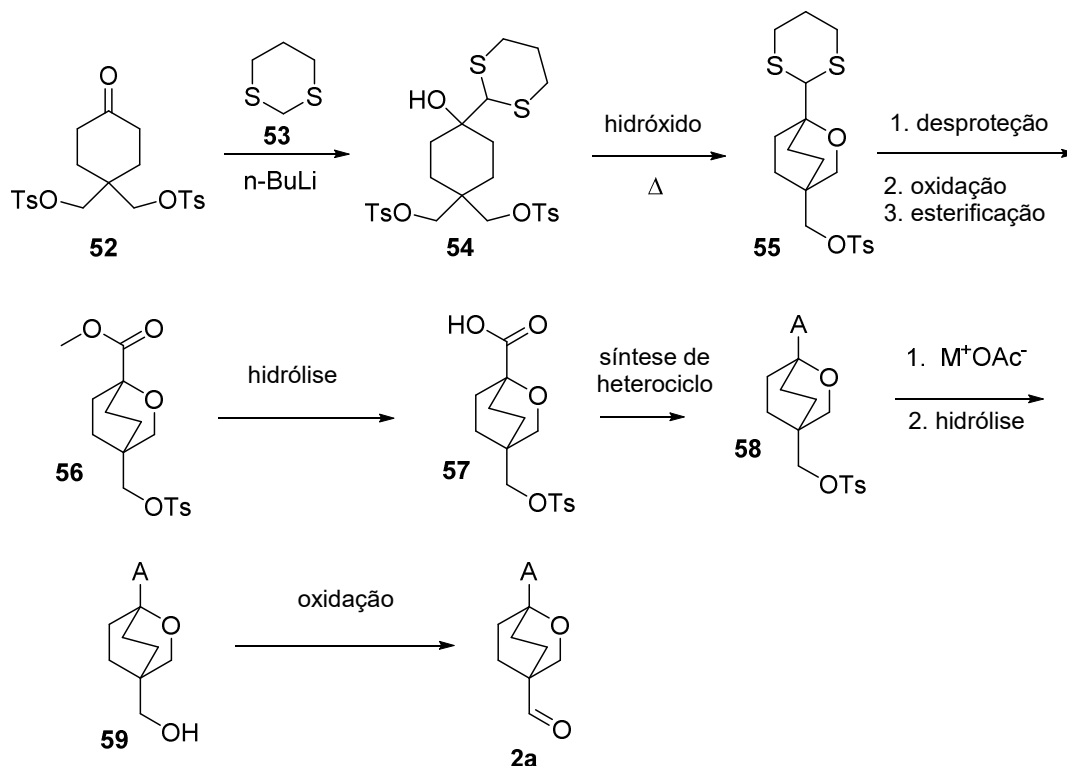
porcionar intermediários de fórmula 38. A redução do intermediário 38 pode ser realizada na presença de agentes de redução à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄, etc.) em solvente clorado ou etéreo, como DCM, éter, 1,4-dioxano, THF, etc. para produzir o intermediário 39. O intermediário 39 pode ser oxidado no intermediário 40, por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). Os intermediários 40 podem ser convertidos em compostos de fórmula I pelas etapas descritas no Esquema 1.

ESQUEMA 15



[00198] O Esquema 15 descreve a síntese de compostos de fórmula I (a-d). Os intermediários representados pela fórmula 31 (síntese descrita no Esquema 12) podem ser submetidos à esterificação. O intermediário 31 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo, cloreto de oxalila, clo-

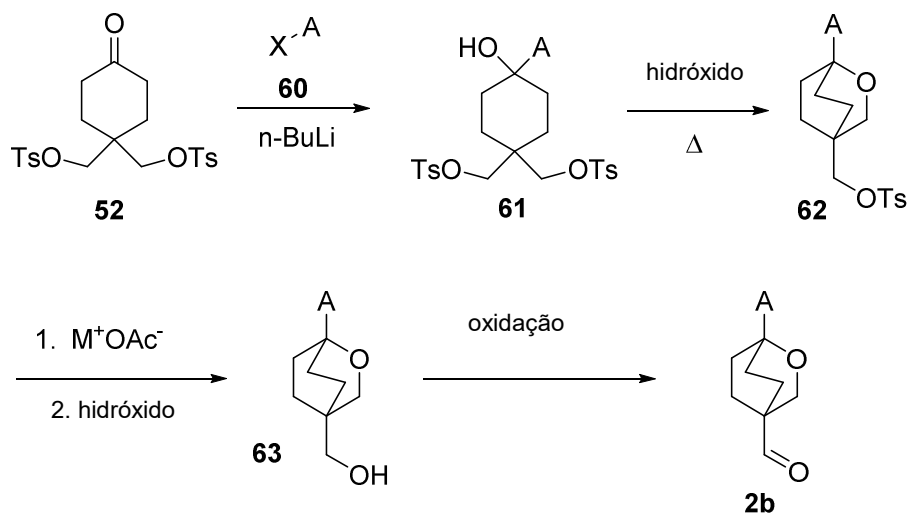
roformiato de metila ou etila, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre -30 °C e as temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com alcoóis na presença de uma base para gerar compostos de fórmula Ia. O intermediário 31 pode ser submetido à síntese de amida por meio da ativação de ácido com agente de ativação (por exemplo, BOP, CDI, HATU, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DMF, etc.) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em temperatura ambiente ou condições de aquecimento na presença de cloreto de amônio ou amina substituída (por exemplo, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, etc.) para produzir amidas de fórmula Ib. O intermediário 31 pode ser submetido à síntese de amida primária por tratamento com agente de ativação (por exemplo, BOP, CDI, HATU, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DMF, etc.) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) e cloreto de amônio à temperatura ambiente. A amida primária assim obtida pode ser tratada com i) anidrido trifluoroacético em piridina a 0°C ou ii) POCl₃ e imidazol para produzir nitrilas de fórmula Ic. O intermediário 31 pode ser ativado usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com sulfonamidas na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre 0 °C a 90°C para gerar acilsulfonamidas de fórmula Id.

ESQUEMA 16

[00199] O Esquema 16 descreve a síntese do Intermediário 2a. O intermediário 52 pode ser sintetizado de acordo com métodos descritos por Singh, S. B. *et al.* (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 609-614). O intermediário 53 pode ser desprotonado com $n\text{-BuLi}$ em um solvente etéreo (por exemplo, THF, 1,4-dioxano, etc.) com temperatura variando entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, em seguida, reagido com o Intermediário 52 para produzir o Intermediário 54. Intermediário 54 pode ser ciclizado na presença de uma base de hidróxido alcalino em temperatura elevada ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$) para formar o intermediário 55. A desproteção de tioacetel pode ser realizada usando qualquer número de reagentes (por exemplo, NCS, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, DDQ, etc.) para fornecer o aldeído, que pode ser oxidado ao ácido por meio do uso de um agente de oxidação (NaClO_2 , PCC ou PDC, KMnO_4 , etc.) e posteriormente esterificado por reação com iodometano para fornecer o intermediário 56. Hidrólise subsequente do intermediário 56 com um uma base de hidróxido alcalino pode fornecer o intermediário 57. O intermediário 57 pode ser conver-

tido em vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para proporcionar os compostos do intermediário 58. O intermediário 58 pode ser tratado com um sal de acetato (por exemplo CsOAc, KOAc, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, NMP, etc.) em temperaturas elevadas (120 °C) para fornecer o acetato correspondente, que após hidrólise subsequente sob condições ácidas (HCl) forneceu o intermediário 59. O intermediário 59 pode ser oxidado por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.) para proporcionar os compostos de fórmula 2a. Os intermediários 2a podem ser convertidos em compostos de fórmula I usando as etapas descritas no Esquema 1.

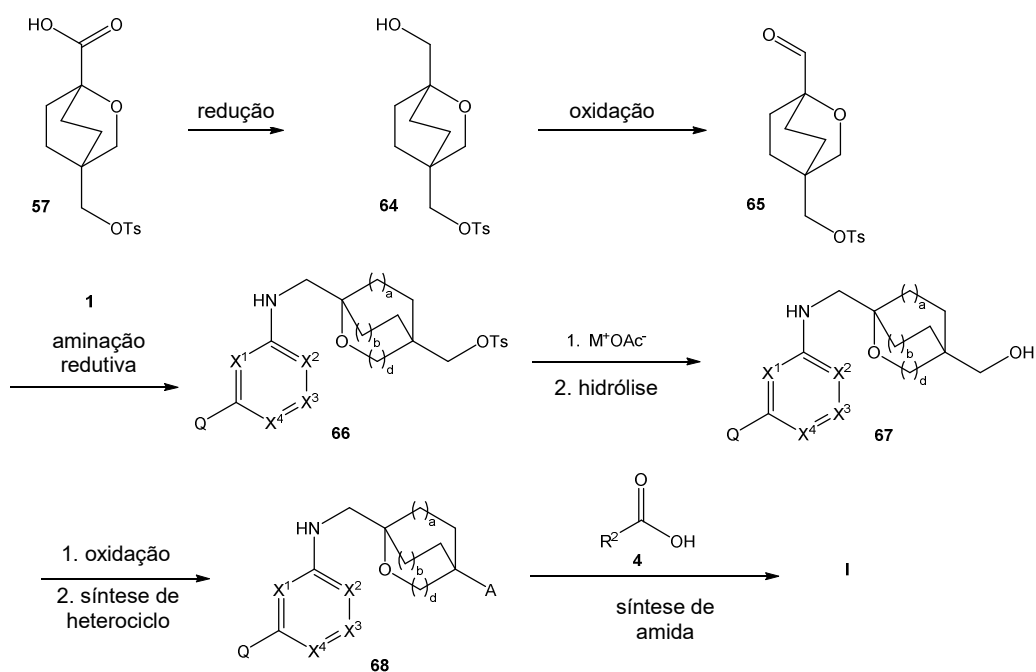
ESQUEMA 17



[00200] O Esquema 17 descreve uma síntese alternativa do Intermediário 2b. O intermediário 52 pode ser sintetizado de acordo com métodos descritos por Singh, S. B. *et al.* (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 609-614). Heterociclos halogenados, 60, (comercialmente disponíveis ou obtidos por métodos conhecidos por alguém versado na técnica) podem ser tratados com base, tal como (n-BuLi, s-BuLi, MeLi, etc.)

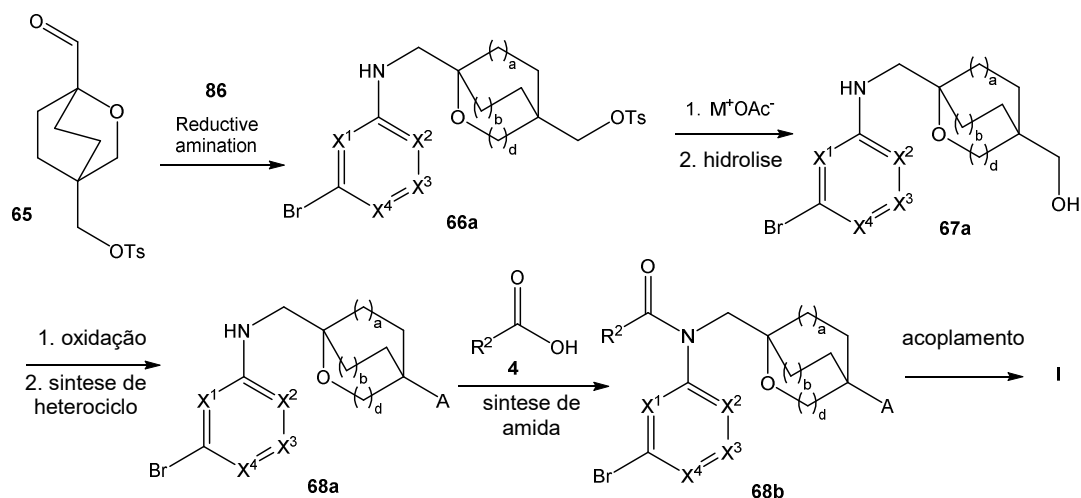
em um solvente etéreo (por exemplo, THF, 1,4-dioxano, etc.) com temperatura variando entre -78 °C e 0 °C, e então reagiu com a cetona 52 para proporcionar o intermediário 61. O intermediário 61 pode ser ciclizado na presença de uma base de hidróxido alcalino em temperatura elevada (70 °C) para proporcionar o intermediário 62. O intermediário 62 pode ser tratado com um sal de acetato (por exemplo, CsOAc, KOAc, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, NMP, etc.) em temperaturas elevadas (120 °C) para fornecer acetato correspondente, que após hidrólise subsequente sob condições ácidas (HCl) proporcionou o Intermediário 63. O intermediário 63 pode ser oxidado por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.) para proporcionar o Intermediário 2b. O intermediário 2b pode ser convertido em compostos de fórmula I usando as etapas descritas no Esquema 1.

ESQUEMA 18A



[00201] O Esquema 18A descreve uma síntese alternativa de compostos de Fórmula I. O intermediário 57 (síntese descrita no Esquema 16) pode ser submetido à redução na presença de agente de redução

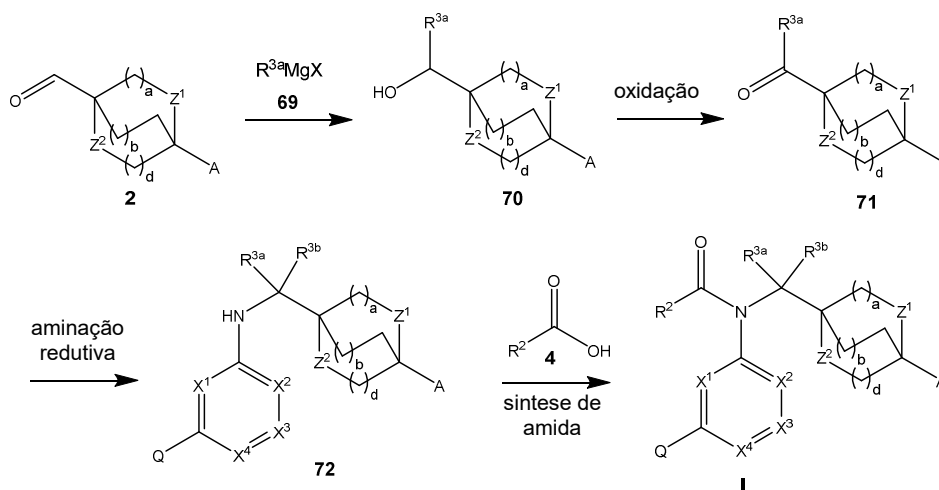
à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄, etc.) para produzir o intermediário 64. O intermediário 64 pode ser oxidado no aldeído 65, por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). O intermediário 1 e o intermediário 65 podem ser submetidos à aminação redutiva, usando vários métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica, na presença de ácido, tal como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução da imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) proporcionou o intermediário 66. O intermediário 66 pode ser tratado com um sal de acetato (por exemplo, CsOAc, KOAc, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, NMP, etc.) em temperaturas elevadas (120 °C) para fornecer o acetato correspondente, que após a hidrólise subsequente em condições ácidas (HCl) proporcionou o intermediário 67. O intermediário 67 pode ser oxidado ao ácido pelo uso de um oxidante agente (NaClO₂, PCC ou PDC, KMnO₄, etc.) seguido pela síntese de vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para fornecer o intermediário 68. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, Cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), a temperaturas que variam entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 68 na presença de uma base para gerar compostos de fórmula I.

ESQUEMA 18B

[00202] O Esquema 18B descreve uma síntese alternativa de compostos de Fórmula I. O intermediário 86 e o intermediário 65 (como descrito no Esquema 18A) podem ser submetidos à aminação redutiva, usando vários métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica, na presença de ácido, tal como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução de imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) proporcionou o intermediário 66a. O intermediário 66a pode ser tratado com um sal de acetato (por exemplo, CsOAc, KOAc, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DMF, NMP, etc.) em temperaturas elevadas (120 °C) para fornecer o acetato correspondente, que após hidrólise subsequente sob condições ácidas (HCl) produziram o intermediário 67a. O intermediário 67a pode ser oxidado ao ácido pelo uso de um agente de oxidação (NaClO₂, PCC ou PDC, KMnO₄, etc.) seguido pela síntese de vários heterociclos (A) usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos métodos descritos no Esquema 11 para proporcionar o intermediário 68a. O intermediário 68a pode ser convertido via síntese de amida sequencial e acoplamento a compostos de fórmula I seguindo as eta-

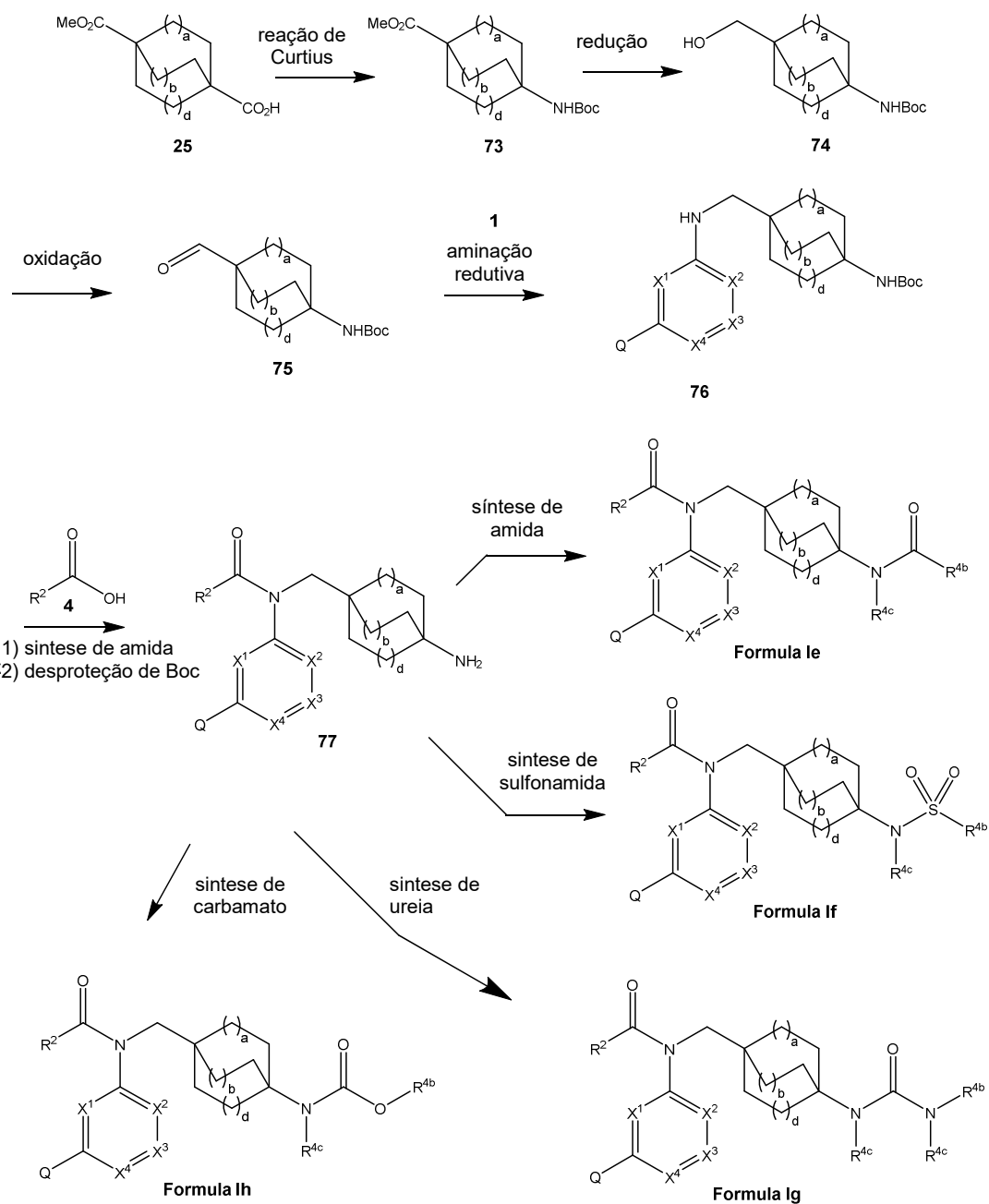
pas descritas no Esquema 13.

ESQUEMA 19



[00203] O Esquema 19 descreve uma síntese alternativa de compostos de Fórmula I. O intermediário 2 pode ser submetido a tratamento com reagentes de organomagnésio em solvente etéreo (tal como Et_2O , THF, etc.) com temperatura variando entre $-78\text{ }^{\circ}C$ e $0\text{ }^{\circ}C$ para proporcionar o intermediário 70. O intermediário 70 pode ser oxidado ao intermediário 71, por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica sob condições de oxidação usando agentes de oxidação, tais como periodinano de Dess-Martin, PDC ou PCC, etc. O intermediário 71 e intermediário 1 em solvente prótico polar tal como (MeOH, EtOH, etc.) podem ser tratados com trietilsilano e cloreto de índio em temperatura ambiente para se obter intermediários de fórmula 72. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, Cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre $-30\text{ }^{\circ}C$ até temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 72 na presença de uma base para gerar compostos de fórmula I.

ESQUEMA 20



[00204] O Esquema 20 descreve a síntese de compostos de fórmula I (e-g) (onde 'A' é amida, sulfonamida, ureia ou carbamato). O intermediário 25 pode ser convertido no Intermediário 73 via rearranjo de Curtius (como descrito em Shioiri, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203-6205). O intermediário 73 pode ser submetido à redução na presença de agente de redução à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄, etc.) para se obter o intermediário 74. O intermediário 74 pode ser oxidado no aldeído 75, por metodologias reconhecidas

por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). O intermediário 1 e o intermediário 75 podem ser submetidos à aminação redutiva, usando vários métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica, na presença de ácido, tal como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução da imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) para proporcionar o intermediário 76. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, cloreto, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas variando entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode reagir com o intermediário 76 na presença de uma base para gerar a amida correspondente. O intermediário de amida pode ser submetido à desproteção de Boc em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.) usando ácido trifluoroacético à temperatura ambiente para proporcionar o intermediário 77. O intermediário 77 pode ser submetido a uma variedade de transformações diferentes usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos para obter variações da Fórmula I:

[00205] Amidas: o intermediário 77 pode ser reagido com intermediários ácidos ativados na presença de base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.) para gerar amidas de Fórmula Ie.

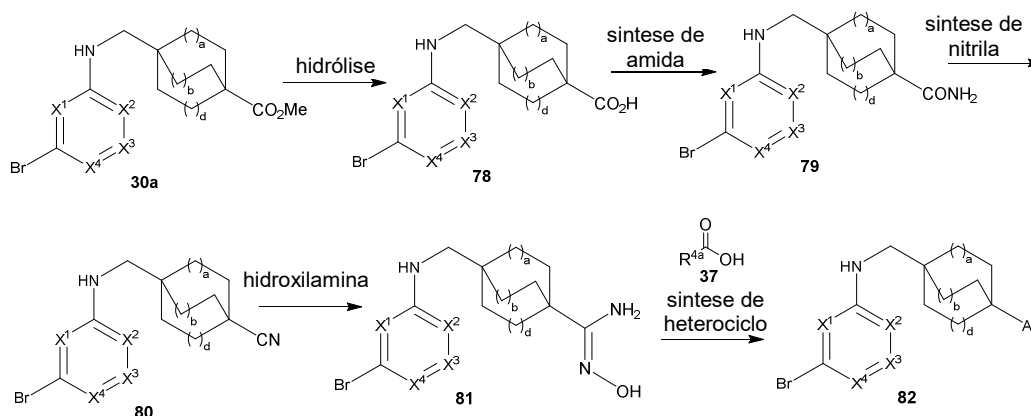
[00206] Sulfonamidas: o intermediário 77 pode ser tratado com clo-

retos de sulfonila na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre 0 °C a 90°C para gerar sulfonamidas de Fórmula If.

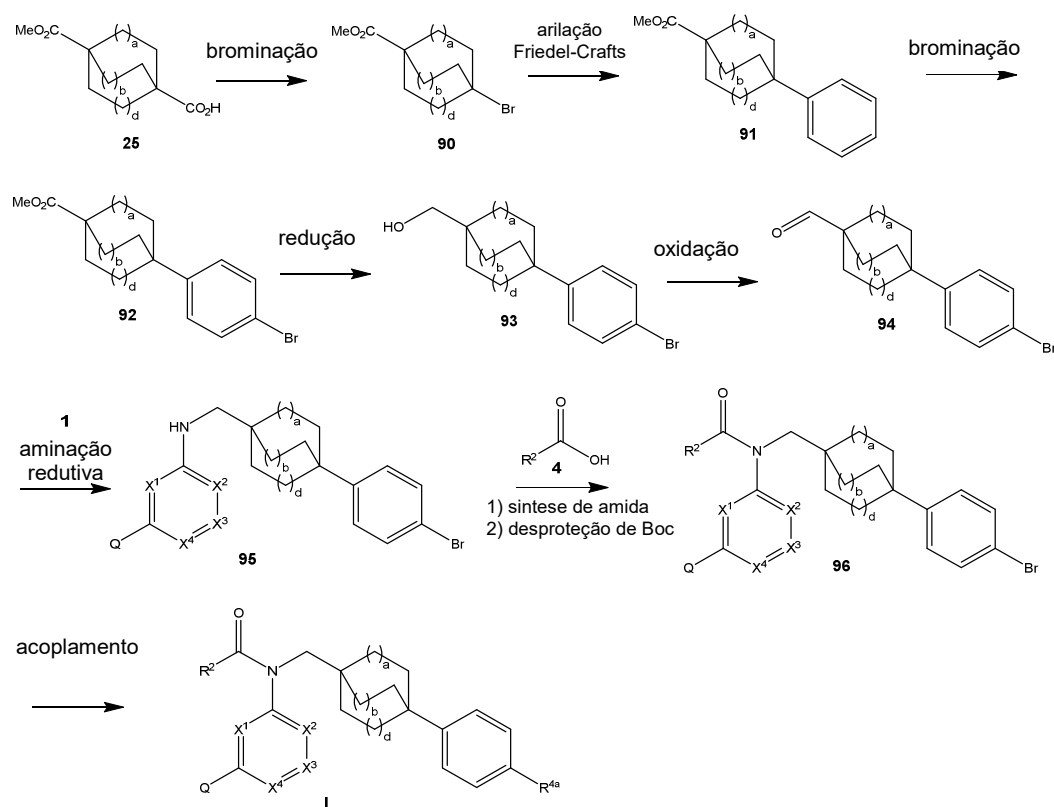
[00207] Ureias: o Intermediário 77 pode ser submetido a tratamento com isocianatos na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para produzir ureias representadas pela fórmula Ig. Alternativamente, o intermediário 77 pode ser ativado por tratamento com trifosgênio na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) a 0°C em temperatura ambiente. O intermediário 77 ativado pode, então, ser tratado com alquil ou aril ou heteroaril amina substituída na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para produzir ureias representadas pela fórmula Ig.

[00208] Carbamatos: o intermediário 77 pode ser tratado com cloroformatos (ou alcoóis, ativados como carbonatos) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, t-BuOK etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, THF, etc.) de 0°C em temperatura ambiente para proporcionar carbamatos representados pela fórmula Ih.

ESQUEMA 21



[00209] O Esquema 21 descreve a síntese dos intermediários 82, onde A é anel 3-(5-substituído-1,2,4-oxadiazolil). O intermediário 30a (sintetizado como descrito no Esquema 12) pode ser hidrolisado com uma base de hidróxido alcalino para se obter o intermediário 78. O intermediário 78 pode ser submetido à síntese de amida primária ativando ácido com agente de ativação (BOP, CDI, HATU, etc.) em solvente aprótico polar (DCM, DMF, etc.) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em temperatura ambiente na presença de cloreto de amônio para proporcionar o intermediário 79. O intermediário 79 pode ser convertido no intermediário 80 usando vários métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando ao tratamento com reagente (POCl₃, SOCl₂, TFAA, etc.) e base (imidazol, Et₃N, DIPEA, etc.). O intermediário 81 pode ser sintetizado pela reação do Intermediário 80 com hidroxilamina; veja, Hirawat, S., *et al.* WO 2006/110483. O intermediário 37 pode ser obtido de fontes comerciais ou pode ser sintetizado por métodos conhecidos facilmente reconhecíveis por alguém versado na técnica. Os intermediários 37 podem ser acoplados aos intermediários 81 usando um reagente de acoplamento de ligação de amida (por exemplo, CDI, BOP, EDC, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, THF, 1,4-dioxano, DMF, etc.) em temperatura ambiente. O intermediário acíclico pode ser subsequentemente ciclizado em temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C). Alternativamente, a ciclização *in situ* pode ser realizada conduzindo o acoplamento dos intermediários 37 com os intermediários 81 em temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C) para proporcionar oxadiazóis 82. Os intermediários 82 podem ser convertidos em compostos de fórmula I através de uma síntese sequencial de amida e acoplamento conforme descrito no Esquema 13.

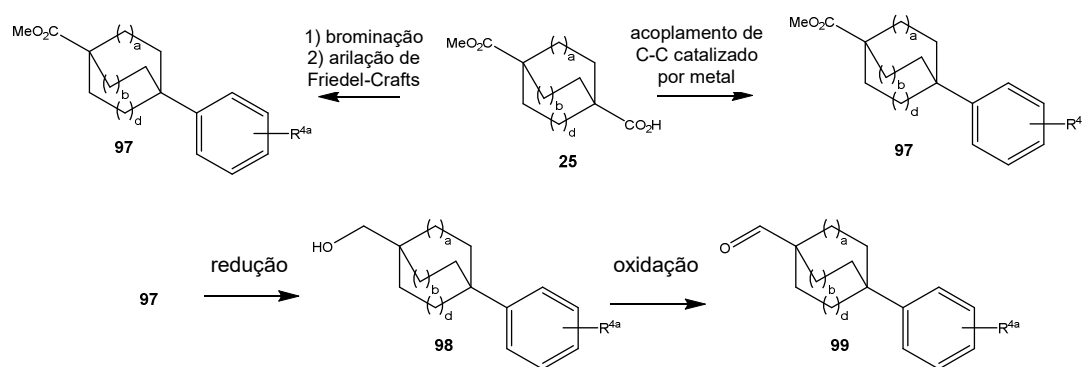
ESQUEMA 22

[00210] O Esquema 22 descreve a síntese de compostos de fórmula I (onde 'A' é fenila). O ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico comercialmente disponível 25 pode ser submetido à reação de bromação com bromo na presença de óxido de mercúrio em dibromometano como um solvente sob condições de aquecimento para produzir o intermediário 90 (como descrito por Owen et. al. PCT Int. Appl., 2014113485, 2014). O intermediário 90 pode ser convertido no intermediário 91 em benzeno na presença de AlCl_3 sob as condições descritas por Piasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015. O intermediário 91 pode ser submetido à bromação na presença de trifluoroacetato de prata e bromo em CHCl_3 em temperatura ambiente para proporcionar o intermediário 92 (descrito por Piyasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015). O intermediário 92 pode ser submetido à redução na presença de agente de redução à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH_4 , etc.) para se obter o intermediário 93. O intermediário 93 pode ser oxidado ao aldeído 94, por metodolo-

gias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). O intermediário 1 e o intermediário 94 podem ser submetidos à aminação redutiva, usando vários métodos conhecidos reconhecíveis por alguém versado na técnica, na presença de ácido, tal como ácido acético em um solvente prótico polar adequado (por exemplo, MeOH, EtOH, etc.) em temperatura ambiente ou temperatura de refluxo seguida pela redução da imina com agentes de redução (por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, etc.) proporcionou o intermediário 95. O intermediário 4 pode ser ativado para acilação usando qualquer número de reagentes reconhecíveis por alguém versado na técnica (por exemplo, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, metil ou etilcloroformiato, etc.), em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas variando entre -30 °C e temperaturas de refluxo. O intermediário de ácido ativado pode ser reagido com o intermediário 95 na presença de uma base para gerar o intermediário 96. O intermediário 96 pode ser submetido a várias reações catalisadas por metal (incluindo, porém, não se limitando a reações como Ullmann, Suzuki, Buchwald, acoplamento de Stille, etc.) na presença de catalisador de metal (por exemplo, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, etc.) e ligante apropriado (incluindo, porém, não limitado a ligantes como triciclo-hexilfosfina, dppf, etc.) quando necessário. As reações de acoplamento de Ullmann e Buchwald do intermediário 96 podem ser realizadas com vários parceiros de acoplamento, tais como alquil ou aril ou heteroaril aminas, tióis e alcoóis, etc. A reação de acoplamento de Suzuki, Stille do Intermediário 96 pode ser realizada com vários parceiros de acoplamento, tais como como ácidos alquenil, aril ou heteroaril borônicos, ésteres de ácido borônico, reagentes de organoestanho, etc. As reações de acoplamento podem ser realizadas na

presença de base sempre que necessário (incluindo, porém, não se limitando a Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , NaOtBu , etc.) e solvente (por exemplo, dioxano, THF, DME, tolueno, metanol, DMF, água, etc. ou a mistura de dois ou três destes solventes) sob condições de aquecimento para proporcionar os compostos de fórmula I.

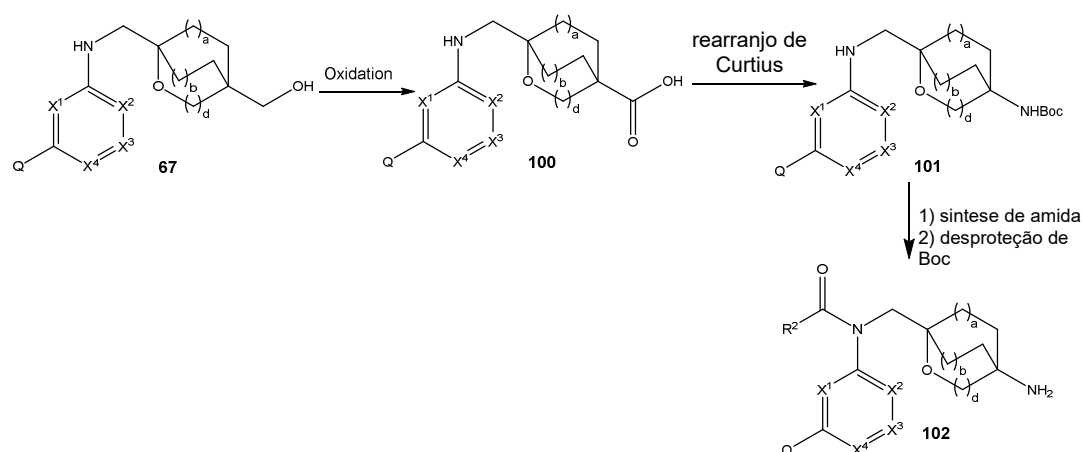
ESQUEMA 23



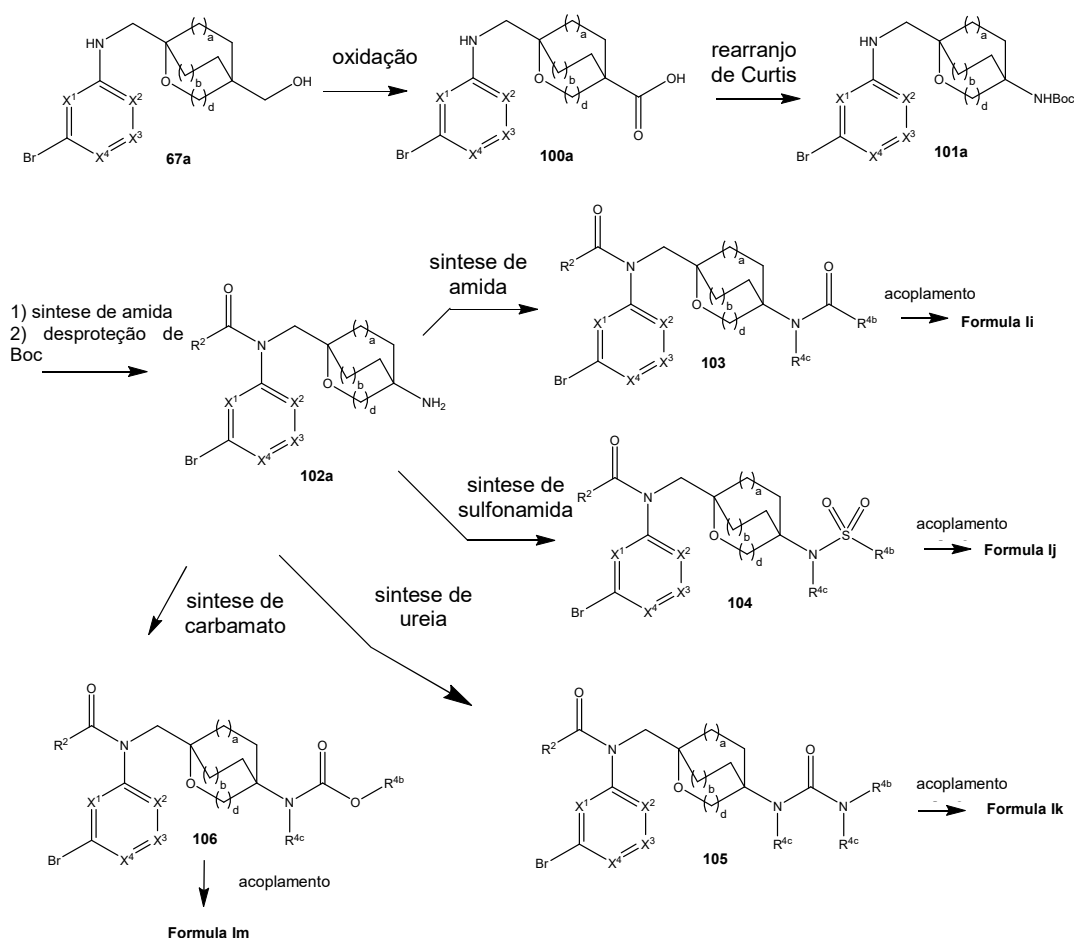
[00211] O Esquema 23 descreve a síntese dos intermediários 99. O ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico comercialmente disponível 25 pode ser submetido à bromação seguida por arilação de Friedel-Crafts na presença de arenos adequadamente substituídos conforme descrito no Esquema 22 para proporcionar o intermediário 97. Alternativamente, o intermediário 97 pode ser sintetizado por meio de reações de acoplamento cruzado do tipo Negishi- ou Suzuki descarboxilativo. O intermediário 25 pode ser ativado como éster de N-hidroxiftalimida ou éster de N-hidroxibenzotriazol, etc., como éster redox-ativo e pode ser tratado com organozinco ou ácidos organoborônicos ou reagentes de Grignard de arilas substituídas de várias maneiras na presença de catalisadores de metal (por exemplo, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, FeCl_3 , $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dglima}$, etc.) conforme descrito por Torriyama, F. *et al J. Am. Chem. Chem. Soc.* 2016, 138, 11132–11135 e referências no presente documento citadas para proporcionar o intermediário 97. O intermediário 97 pode ser submetido à redução na presença de agente de redução à base de hidreto (por exemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH_4 , etc.) para produzir o intermediário 98. O intermediário 98 pode ser oxi-

dado ao aldeído 99, por metodologias reconhecidas por alguém versado na técnica usando condições de oxidação (por exemplo, periodinano de Dess-Martin, condições de oxidação de Swern, PDC ou PCC, etc.). O intermediário 99 pode ser convertido em compostos de fórmula I (onde 'A' é fenila) usando as etapas descritas no Esquema 1.

ESQUEMA 24



[00212] O Esquema 24 descreve a síntese alternativa de compostos de fórmula I (onde 'A' é amida, sulfonamida, ureia ou carbamato). O intermediário 67 (sintetizado como descrito no Esquema 18A) pode ser oxidado pelo uso de um agente de oxidação (NaClO_2 , PCC ou PDC, KMnO_4 , etc.) para fornecer o intermediário 100. O intermediário 100 pode ser convertido no intermediário 101 por meio do rearranjo de Curtius (como descrito em Shioiri, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203-6205). Os intermediários 101 podem ser submetidos à síntese de amida sequencial e desproteção de boc como descrito no Esquema 20 para proporcionar o intermediário de amina 102. O intermediário 102 pode ser submetido a uma variedade de transformações diferentes usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não limitado aos métodos descritos no Esquema 20 para proporcionar as variações da Fórmula I (onde 'A' é amida, sulfonamida, ureia ou carbamato).

ESQUEMA 25

[00213] O Esquema 25 descreve a síntese de compostos de fórmula I (i, j, k, m) (onde 'A' é amida, sulfonamida, ureia ou carbamato). O intermediário 67a (sintetizado como descrito no Esquema 18B) pode ser oxidado pelo uso de um agente de oxidação (NaClO_2 , PCC ou PDC, KMnO_4 , etc.) para proporcionar o Intermediário 100a. O intermediário 100a pode ser convertido ao intermediário 101a via rearranjo de Curtius (como descrito em Shioiri, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203-6205). Os intermediários 101a podem ser submetidos à síntese de amida sequencial e desproteção de boc como descrito no Esquema 20 para proporcionar o intermediário de amina 102a.

[00214] O intermediário 102a pode ser submetido a uma variedade de transformações diferentes usando vários métodos conhecidos reconhecidos por alguém versado na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos seguintes métodos para proporcionar variações da Fórm-

mula I:

[00215] Amidas: O intermediário 102a pode ser reagido com intermediários ácidos ativados na presença de base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.) para gerar o intermediário 103.

[00216] Sulfonamidas: O intermediário 102a pode ser tratado com cloretos de sulfonila na presença de uma base (por exemplo, piridina, DMAP, 2-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, etc.) em um solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, THF, etc.), em temperaturas que variam entre 0 °C a 90°C para gerar o intermediário 104.

[00217] Ureias: O intermediário 102a pode ser submetido ao tratamento com isocianatos na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para proporcionar o intermediário 105. Alternativamente, o intermediário 102a pode ser ativado por tratamento com trifosgênio na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) em solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) a 0°C em temperatura ambiente. O intermediário ativado 102a pode, então, ser tratado com alquil ou aril ou heteroaril amina substituída na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, etc.) no solvente (por exemplo, DCM, DCE, etc.) em temperatura ambiente para proporcionar o intermediário 105.

[00218] Carbamatos: O intermediário 102a pode ser tratado com cloroformiatos (ou alcoóis, ativados como carbonatos) na presença de base (por exemplo, Et₃N, DIPEA, piridina, t-BuOK etc.) em solvente aprótico polar (por exemplo, DCM, DCE, THF, etc.) a 0°C em temperatura ambiente para proporcionar o Intermediário 106.

[00219] Os intermediários 103-106 podem ser submetidos a reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal usando vários mé-

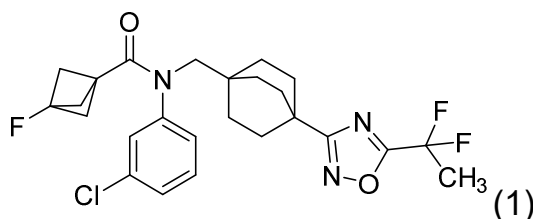
todos conhecidos reconhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém, não se limitando aos descritos em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH e referências no presente documento citadas. Os intermediários 103-106 podem ser submetidos a várias reações catalisadas por metal (incluindo, porém, não se limitando a, reações como Ullmann, Buchwald, Suzuki, acoplamento de Stille, etc.) Estas reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de catalisador de metal (por exemplo, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, etc.) e ligante apropriado (incluindo, porém, não se limitando a ligantes, como prolina, 1,10-fenantrolina, triciclohexilfosfina, dppf, etc.) como e quando necessário. As reações de acoplamento de Ullmann e Buchwald dos intermediários 103-106 podem ser realizadas com vários parceiros de acoplamento, tais como heterocíclica ou heteroaril aminas, etc. Os intermediários 103-106 podem ser submetidos a acoplamentos cruzados de Suzuki, Stille, etc. com parceiros de acoplamento, como ácidos cicloalquil ou alquenil ou aril ou heteroaril borônicos, ésteres de ácido borônico, reagentes de organoestanho, etc. As reações de acoplamento podem ser realizadas na presença de base conforme necessário (incluindo, porém, não se limitando a Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, NaOtBu, etc.) e solvente (por exemplo, dioxano, THF, DME, tolueno, metanol, DMF, água, etc. ou a mistura de dois ou três destes solventes) sob condições de aquecimento para proporcionar os compostos de fórmula I. Alternativamente, os intermediários 103-106 podem ser convertidos em reagente de organoestanho usando hexametildiestanho na presença de um catalisador de paládio e em solvente (por exemplo, Tolueno, THF etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, como cicloalquenil, aril ou heteroaril haletos,

triflatos, etc., em um acoplamento de Stille (Sherer, B., *et al.* PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) proporcionou compostos representados pela fórmula I. Os intermediários 103-106 podem ser convertidos em reagente de organoboro usando bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, etc. na presença de um catalisador de paládio, como Pd(dppf)Cl₂ e base, tal como acetato de potássio em solvente (por exemplo, dioxano, DMSO etc.) em temperatura de refluxo, que após o acoplamento com parceiros de acoplamento adequados, como cicloalquenil, aril ou heteroaril haletos, triflatos, etc. em um acoplamento de Suzuki proporcionou os compostos representados pela fórmula I (i, j, k, m).

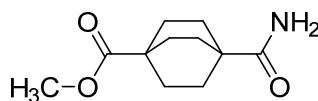
[00220] A sequência das etapas envolvendo a instalação dos grupos 'Q' e 'A' pode ser realizada de forma alternável no esquema, conforme apropriado. Os regioisômeros de oxadiazol podem ser gerados usando a sequência descrita nos esquemas 11 e 14 ligados ao sistema de anel de oxabícclo.

EXEMPLO 1

N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



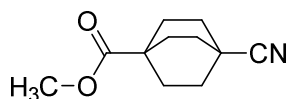
ETAPA A. Intermediário 1A. Preparação de metil 4-carbamoylbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00221] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0,5 g, 2,35 mmol)

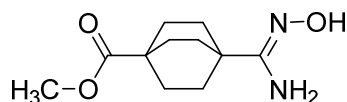
em DMF (10 mL) foram adicionados cloreto de amônio (1,26 g, 23,56 mmol), TEA (1,3 mL, 9,42 mmol) e BOP (1,0 g, 2,35 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em água (20 mL) e extraída com EtOAc (30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura (20 mL), secados em sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,4 g, 1,89 mmol, 80 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95 (br. s., 1 H), 6,74 (br. s., 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,74-1,61 (m, 12H). MS (ESI) 212 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 1B. Preparação de metil 4-cianobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



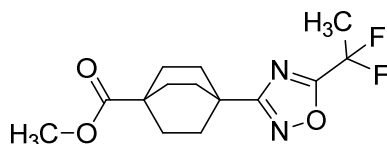
[00222] A solução agitada de Intermediário 1A (0,35 g, 1,65 mmol) em piridina (7 mL) foi resfriada a 0 °C. Anidrido trifluoroacético (1,74 g, 8,28 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com solução de NaHCO_3 10 % aq., diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,25 g, 1,22 mmol, 74 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,58 (s, 3 H), 1,93-1,83 (m, 6 H), 1,78-1,68 (m, 6H).

ETAPA C. Intermediário 1C. Preparação de metil 4-cianobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00223] A uma solução agitada de Intermediário 1B (0,25 g, 1,29 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado hidroxilamina (solução aquosa 50 %, 0,32 mL, 5,17 mmol). A mistura de reação foi refluxada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com água (10 mL). O sólido precipitado foi filtrado e secado em vácuo para proporcionar o composto título (0,28 g, 1,18 mmol, 91 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,88 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 1,73-1,62 (m, 12H). MS (ESI) 227 (M+H).

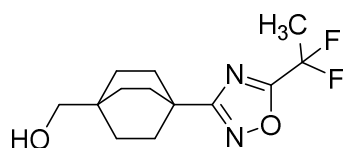
ETAPA D. Intermediário 1D. Preparação de metil 4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00224] A uma solução agitada do Intermediário 1C (5 g, 22,10 mmol) em DMF (100 mL) em temperatura ambiente foram adicionados ácido 2,2-difluoropropanoico (3,16 g, 28,7 mmol), TEA (12,32 mL, 88 mmol) e BOP (10,75 g, 24,31 mmol). A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (100 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24

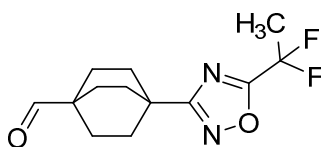
mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (4,2 g, 11,75 mmol, 53 % de rendimento) como um sólido gomoso incolor. MS (ESI) 301 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 1E. Preparação de 4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00225] A uma solução agitada do Intermediário 1D (4,2 g, 13,99 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado DIBAL-H (35 mL, 35,0 mmol) gota a gota a -78 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h. A mistura de reação foi permitida aquecer a 0 °C e interrompida bruscamente com solução de HCl 1,5 N aq. (100 mL). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 40 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (3 g, 10,58 mmol, 76 % de rendimento) como um líquido incolor. MS (ESI) 273 (M+H).

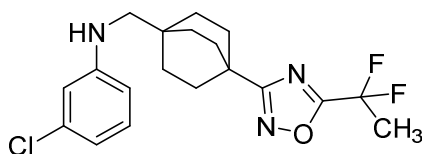
ETAPA F. Intermediário 1F. Preparação de 4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00226] A uma solução agitada do Intermediário 1E (3 g, 11,02 mmol) em DCM (70mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (5,6 g, 13,22 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante

30 min. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente, diluída com DCM (50 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (3 x 20 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura (20 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (2 g, 7,40 mmol, 67 % de rendimento) como um sólido gomoso branco incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (br. s., 1 H), 2,16 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,94-1,76 (m, 12H).

ETAPA G. Intermediário 1G. Preparação de 3-cloro-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



[00227] A uma solução agitada do Intermediário 1F (50 mg, 0,18 mmol) em MeOH (1 mL) foram adicionados 3-cloroanilina (23 mg, 0,18 mmol), AcOH (0,02 mL, 0,37 mmol) seguido por peneiras moleculares de 4Å (5 mg). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi permitida chegar à temperatura ambiente e em seguida resfriada a 0 °C. Cianoboro-hidreto de sódio (23,25 mg, 0,37 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 mL), lavada com água (10 mL), solução de salmoura (10 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; taxa de vazão = 24

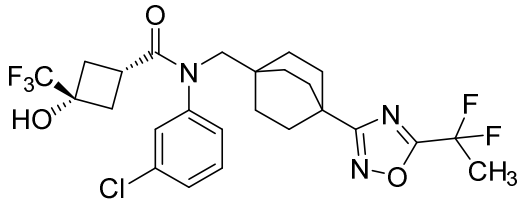
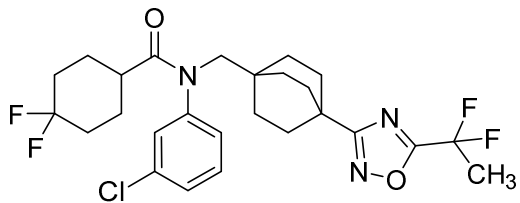
mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (60 mg, 0,14 mmol, 78 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 382 (M+H).

ETAPA H. Exemplo 1. Preparação de N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00228] A uma solução agitada do Intermediário 1G (20 mg, 0,05 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (10,22 mg, 0,08 mmol) seguido por piridina (0,03 mL, 0,36 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e POCl₃ (0,02 mL, 0,16 mmol) foi adicionado. Depois de agitar a 0 °C durante 1 h, a mistura de reação foi diluída com DCM (25 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (2 x 15 mL) seguido por solução de salmoura (15 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa usando as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 30 % de B, 30-75 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (4,8 mg, 9,72 µmol, 19 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,41 (dt, *J* = 5,7, 2,7 Hz, 1 H), 3,59 (br. s., 1 H), 3,51 (br. s., 1 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 1,88 (br. s., 6 H), 1,84-1,62 (m, 6 H), 1,53-

1,32 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 11. MS (ESI) 494 (M+H).

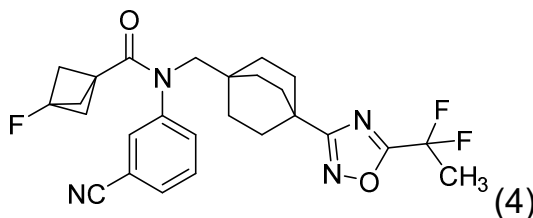
[00229] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 1G e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
2	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	548	64
3	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida	528	133
2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (s, 1 H), 7,51-7,32 (m, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 3,61 (br. s., 2 H), 2,74 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,39-2,23 (m, 2 H), 2,21-1,94 (m, 5 H), 1,88-1,65 (m, 6 H), 1,53-1,32 (m, 6H)		
3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,61 (br. s., 1 H), 7,54-7,35 (m, 3 H), 3,58 (br. s., 2 H), 2,34 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1 H), 2,24-2,05 (m, 3 H), 1,97 (br. s., 2 H), 1,83-1,67 (m, 8 H), 1,67-1,47 (m, 4 H), 1,47-1,31 (m, 6H)		

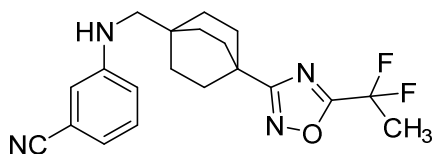
EXEMPLO 4

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 4A. Preparação de 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila

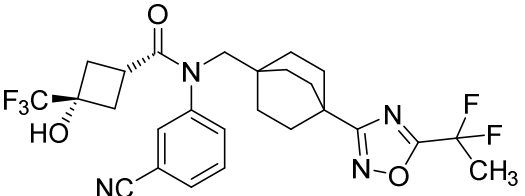
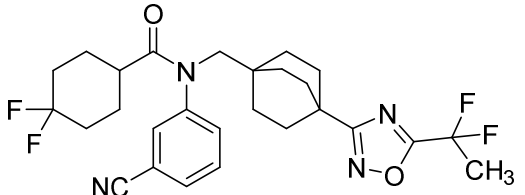


[00230] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-aminobenzonitrila quando apropriado (60 mg, 0,15 mmol, 86 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,24-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 6,85 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H), 6,01 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,15 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,91-1,82 (m, 6 H), 1,61-1,53 (m, 6H). MS (ESI) 373 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 4. Preparação de N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

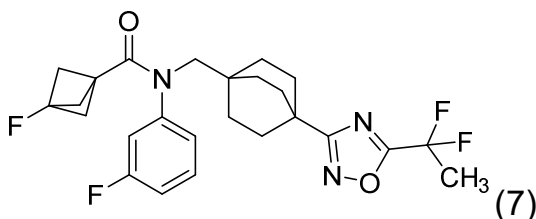
[00231] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 4A quando apropriado (7 mg, 0,06 mmol, 28 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,84-7,77 (m, 1 H), 7,71- 7,59 (m, 1 H), 3,58 (br. s., 2 H), 2,14 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,87 (br. s., 6 H), 1,84-1,66 (m, 6 H), 1,53-1,30 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 12. MS (ESI) 485 (M+H).

[00232] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 4A e ácidos correspondentes quando apropriado:

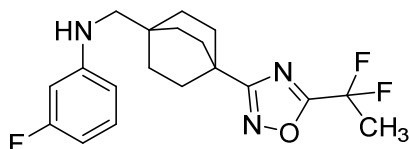
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
5	 N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	539	164
6	 N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida	519	106
5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1 H), 7,81 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 7,68-7,60 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,63 (br. s., 2 H), 2,81-2,69 (m, 1 H), 2,40-2,22 (m, 2 H), 2,21-2,07 (m, 3 H), 2,02 (t, J = 10,4 Hz, 2 H), 1,87-1,66 (m, 6 H), 1,52-1,29 (m, 6H)		
6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,06 (br. s., 1 H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,60 (br. s., 2 H), 2,33 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 2,22-2,08 (m, 3 H), 1,94 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,86-1,65 (m, 8 H), 1,65-1,47 (m, 4 H), 1,47-1,29 (m, 6H)		

EXEMPLO 7

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-fluorofenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 7A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoroanilina

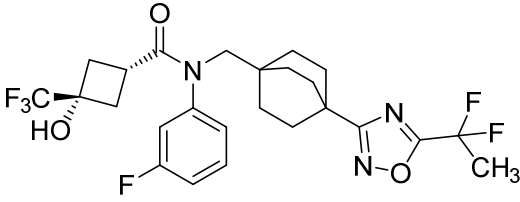
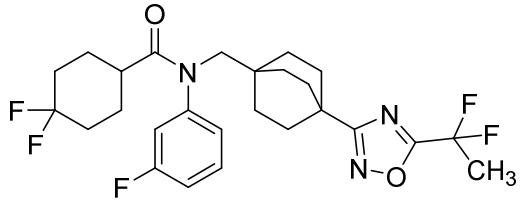


[00233] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-fluoroanilina quando apropriado (60 mg, 0,16 mmol, 89 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,05-6,98 (m, 1 H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,39-6,33 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 2,81 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,21-2,09 (m, 3 H), 1,90-1,83 (m, 6 H), 1,60-1,53 (m, 6H). MS (ESI) 366 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 7. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-fluorofenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

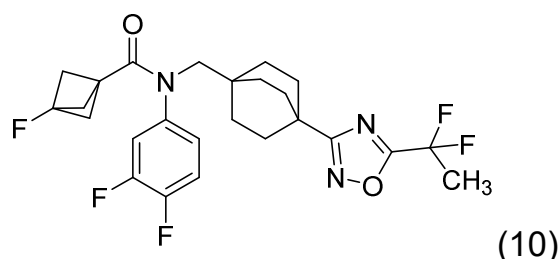
[00234] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 7A quando apropriado (7 mg, 0,06 mmol, 27 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (td, J = 8,1, 6,7 Hz, 1 H), 7,39 (dt, J = 10,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,34-7,19 (m, 2 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,50 (br. s., 1 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,89 (br. s., 6H), 1,84-1,56 (m, 6 H), 1,54-1,35 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 478 (M+H).

[00235] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 7A e os ácidos correspondentes quando apropriado:

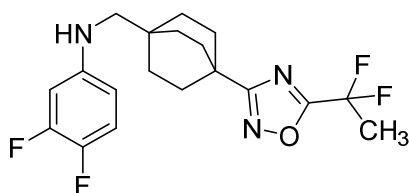
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
8	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	532	462
9	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-fluorofenil)ciclo-hexano-1-carboxamida	519	451
8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,44 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (br. s., 1 H), 3,61 (s, 2 H), 2,83-2,73 (m, 1 H), 2,42-2,23 (m, 2 H), 2,21-1,95 (m, 5 H), 1,90-1,62 (m, 6 H), 1,55-1,25 (m, 6H)		
9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,45 (m, 1 H), 7,43-7,40 (m, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 7,05-6,9 (m, 1 H), 3,59 (br. s., 2 H), 2,39 (br. s., 1 H), 2,24-2,05 (m, 3 H), 1,96 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,91-1,82 (m, 2 H), 1,82-1,73 (m, 6 H), 1,66-1,46 (m, 4 H), 1,46-1,27 (m, 6H)		

EXEMPLO 10

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 10A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,4-difluoroanilina



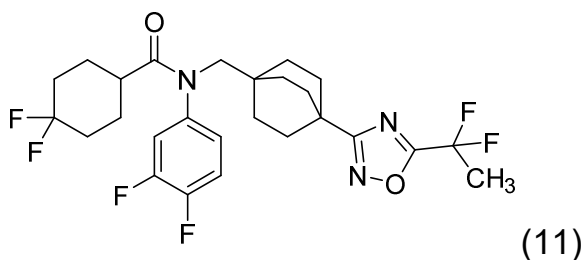
[00236] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3,4-difluoroanilina quando apropriado (48 mg, 0,12 mmol, 68 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,13-7,00 (m, 1 H), 6,62-6,50 (m, 1 H), 6,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 5,66 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,25-2,07 (m, 3 H), 1,95-1,80 (m, 6 H), 1,66-1,46 (m, 6H). MS (ESI) 384 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 10. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00237] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 10A quando apropriado (4,0 mg, 15 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78-7,63 (m, 1 H), 7,59-7,45 (m, 1 H), 7,39-7,22 (m, 1 H), 3,59 (br. s., 1 H), 3,45 (br. s., 1 H), 2,14 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,91 (br. s., 6 H), 1,86-1,58 (m, 6 H), 1,57-1,32 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 124. MS (ESI) 496 (M+H).

EXEMPLO 11

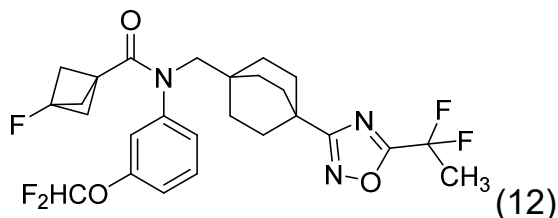
N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida



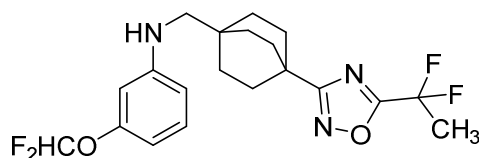
[00238] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 10A quando apropriado (2 mg, 7 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77-7,66 (m, 1 H), 7,57-7,46 (m, 1 H), 7,39-7,29 (m, 1 H), 3,59-3,49 (m, 2 H), 2,42-2,34 (m, 1 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 2,00-1,87 (m, 2 H), 1,82-1,73 (m, 6 H), 1,73-1,64 (m, 2 H), 1,63-1,48 (m, 4 H), 1,45-1,37 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 881. MS (ESI) 530 (M+H).

EXEMPLO 12

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 12A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(difluorometóxi)anilina



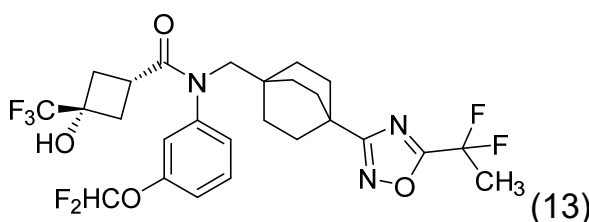
[00239] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-(difluorometóxi)anilina quando apropriado (50 mg, 0,12 mmol, 65 % de rendimento). MS (ESI) 414 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 12. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1] pentano-1-carboxamida

[00240] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 12A quando apropriado (9,0 mg, 0,02 mmol, 35 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57-7,50 (m, 1 H), 7,33-7,14 (m, 4 H), 3,55 (d, J = 16,1 Hz, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,87 (br. s., 6 H), 1,82-1,63 (m, 6 H), 1,54-1,33 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 73. MS (ESI) 526 (M+H).

EXEMPLO 13

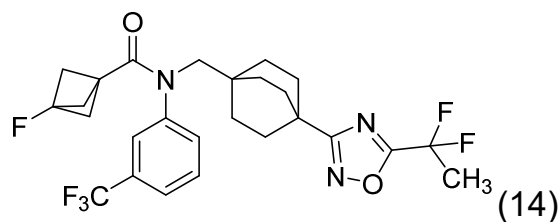
N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



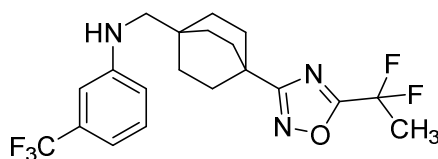
[00241] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 12A quando apropriado (8 mg, 0,01 mmol, 28 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51-7,13 (m, 5 H), 6,53 (s, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 2,76 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 2,21-1,99 (m, 5 H), 1,87-1,69 (m, 6 H), 1,54-1,31 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 302. MS (ESI) 580 (M+H).

EXEMPLO 14

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 14A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

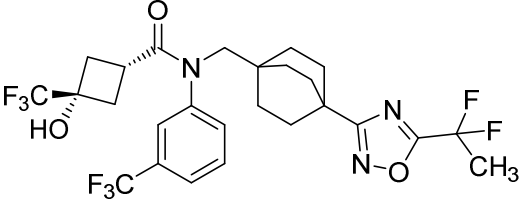
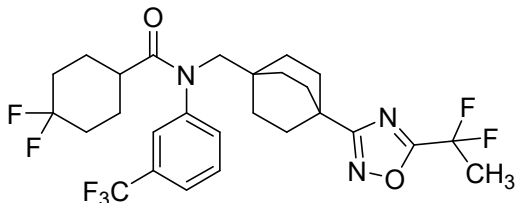


[00242] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-(trifluorometil)anilina quando apropriado (65 mg, 0,13 mmol, 69 % de rendimento). MS (ESI) 416 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 14. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

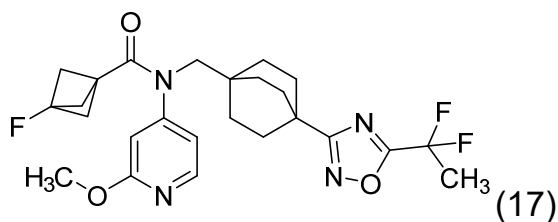
[00243] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 14A quando apropriado (4 mg, 7,58 µmol, 16 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1 H), 7,81-7,74 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,67-3,48 (m, 2 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 1,90-1,72 (m, 12 H), 1,50-1,36 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 29. MS (ESI) 528 (M+H).

[00244] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 14A e ácidos correspondentes quando apropriado:

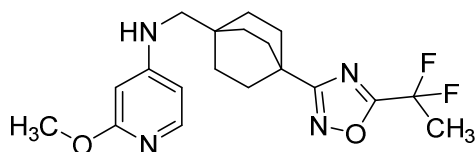
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
15	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutano-1-carboxamida	582	176
16	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida	562	315
15	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (s, 1 H), 7,80-7,58 (m, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,79-2,68 (m, 1 H), 2,39-2,27 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 2,00 (t, J = 11,1 Hz, 2 H), 1,86 -1,65 (m, 6 H), 1,52-1,30 (m, 6H).		
16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (br s, 1 H), 7,84-7,76 (m, 1 H), 7,75-7,61 (m, 2 H), 3,73-3,48 (m, 2 H), 2,33-2,23 (m, 1 H), 2,21-2,06 (m, 3 H), 2,05-1,87 (m, 2 H), 1,82-1,66 (m, 8 H), 1,64-1,45 (m, 4 H), 1,44-1,30 (m, 6H).		

EXEMPLO 17

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 17A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-2-metoxipiridin-4-amina



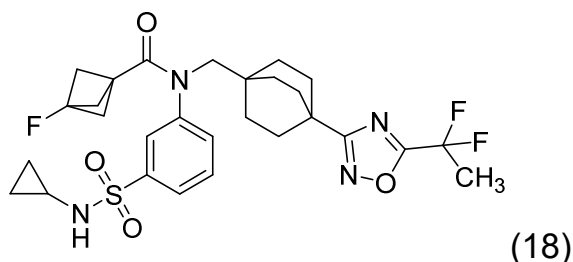
[00245] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 2-metoxipiridin-4-amina quando apropriado (20 mg, 0,05 mmol, 28 % de rendimento). MS (ESI) 380,2 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 17. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

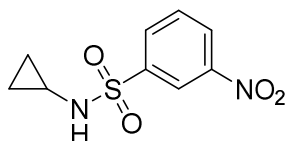
[00246] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 17A quando apropriado (2 mg, 3,80 μ mol, 7 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 1,8, 5,5 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,56 (s, 2 H), 2,14 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,97 (d, J = 2,4 Hz, 6 H), 1,84-1,71 (m, 6 H), 1,48-1,34 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 149. MS (ESI) 491 (M+H).

EXEMPLO 18

N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

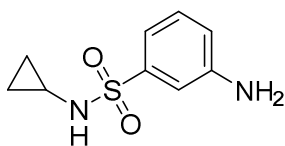


ETAPA A. Intermediário 18A. Preparação de N-ciclopropil-3-nitrobenzenossulfonamida



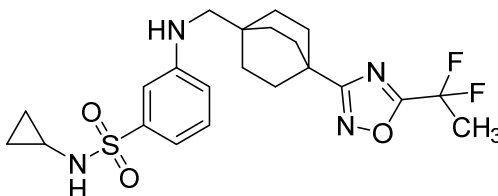
[00247] A uma solução agitada de cloreto de 3-nitrobenzenossulfonila (250 mg, 1,128 mmol) e TEA (0,472 mL, 3,38 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) a 0 °C foi adicionado ciclopropilamina (0,08 mL, 1,13 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi vertida em água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (200 mg, 0,82 mmol, 73 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56-8,49 (m, 2 H), 8,30-8,20 (m, 2 H), 7,94 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 2,18 (tt, J = 6,8, 3,5 Hz, 1 H), 0,55-0,48 (m, 2 H), 0,43-0,36 (m, 2H).

ETAPA B. Intermediário 18B. Preparação de 3-amino-N-ciclopropilbenzenossulfonamida



[00248] A solução agitada do Intermediário 18A (200 mg, 0,82 mmol) em metanol (5 mL) foi desgaseificada e recarregada com argônio e Pd-C 10 % (44 mg, 0,04 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação. Depois de agitar durante a noite sob hidrogênio (1 atm, balão), a mistura de reação foi filtrada em almofada Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (150 mg, 0,67 mmol, 81 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (s, 1 H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 7,01 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,93-6,87 (m, 1 H), 6,76 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 2,08 (tt, J = 6,8, 3,5 Hz, 1 H), 0,52-0,36 (m, 4H).

ETAPA C. Intermediário 18C. Preparação de N-ciclopropil-3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzenossulfonamida



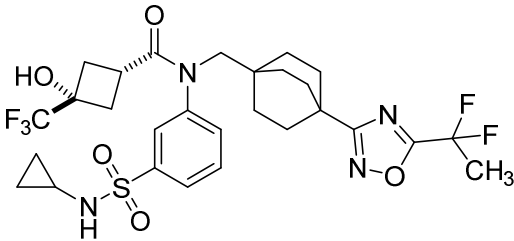
[00249] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e Intermediário 18B quando apropriado (90 mg, 0,18 mmol, 71 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,27-7,20 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 6,03 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,22-2,09 (m, 3 H), 2,09-2,03 (m, 1 H), 1,92-1,80 (m, 6 H), 1,65-1,54 (m, 4 H), 1,49-1,42 (m, 2 H), 0,51-0,37 (m, 4H). MS (ESI) 467 (M+H).

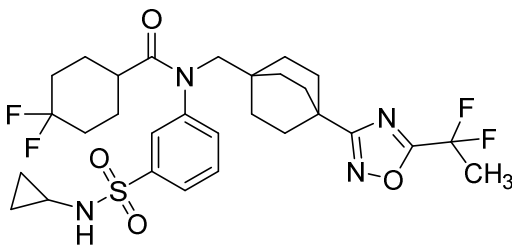
ETAPA D. Exemplo 18. Preparação de N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00250] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 18C quando apropriado (8 mg, 0,014 mmol, 34 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,86-7,79 (m, 1 H), 7,78-7,66 (m, 3 H), 3,82-3,64 (m, 1 H), 3,47 (br s, 1 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 4 H), 1,99-1,82 (m, 6 H), 1,78 (br t, *J* = 7,8 Hz, 6 H), 1,51-1,33 (m, 6 H), 0,58-0,26 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 1563. MS (ESI) 579 (M+H).

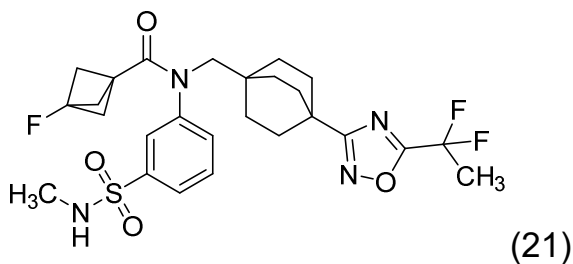
[00251] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 18C e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
19	 (1S,3S)-N-(3-(N-ciclopropilsulfamoyl)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	633	4000

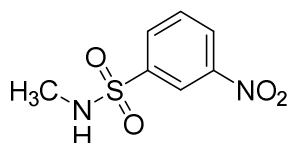
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
20	 N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida	613	4000
19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 7,82-7,65 (m, 4 H), 6,60 (s, 1 H), 3,68-3,59 (m, 2 H), 2,67-2,60 (m, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,38-2,29 (m, 2 H), 2,15-2,02 (m, 5 H), 1,84-1,68 (m, 6 H), 1,47-1,35 (m, 6 H), 0,50-0,42 (m, 2 H), 0,38-0,29 (m, 2H)		
20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (br d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 7,86-7,62 (m, 4 H), 3,69-3,53 (m, 2 H), 2,34-2,28 (m, 1 H), 2,20-2,05 (m, 5 H), 2,02-1,86 (m, 2 H), 1,82-1,72 (m, 6 H), 1,71-1,52 (m, 5 H), 1,50-1,31 (m, 6 H), 0,51-0,43 (m, 2 H), 0,36-0,24 (m, 2H)		

EXEMPLO 21

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

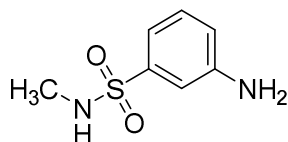


ETAPA A. Intermediário 21A. Preparação de N-metil-3-nitrobenzenossulfonamida



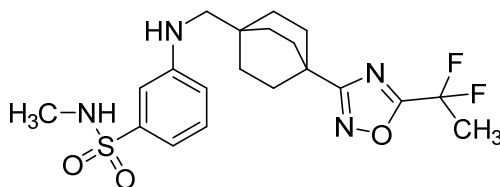
[00252] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 18A por substituição do cloreto de 3-nitrobenzenossulfonila e cloridrato de metilamina quando apropriado (220 mg, 0,97 mmol, 86 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53-8,48 (m, 2 H), 8,23-8,19 (m, 1 H), 7,96-7,90 (m, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 2,47 (s, 3H).

ETAPA B. Intermediário 21B. Preparação de 3-amino-N-metilbenzenossulfonamida



[00253] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 18B por substituição do Intermediário 21A quando apropriado (180 mg, 0,822 mmol, 81 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28-7,17 (m, 2 H), 6,96 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,88-6,83 (m, 1 H), 6,76 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 2,39 (s, 3H).

ETAPA C. Intermediário 21C. Preparação de 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-N-metilbenzenossulfonamida



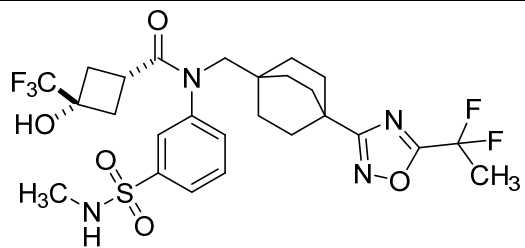
[00254] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e Intermediário 21B quando apropriado (60 mg, 0,116 mmol, 45 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,20

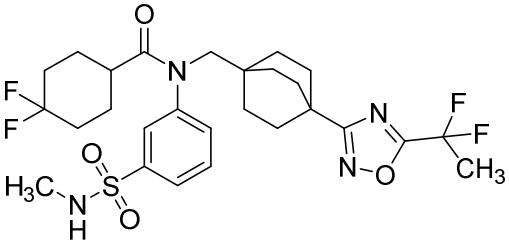
(m, 2 H), 7,00 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,88-6,82 (m, 2 H), 6,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 3 H), 2,21-2,09 (m, 3 H), 1,93-1,83 (m, 6 H), 1,65-1,54 (m, 6H). MS (ESI) 441 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 21. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00255] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 21C quando apropriado (11 mg, 0,020 mmol, 59 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,76-7,62 (m, 4 H), 3,77-3,59 (m, 1 H), 3,56-3,42 (m, 1 H), 2,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 3 H), 2,14 (t, $J = 19,7$ Hz, 3 H), 1,97-1,82 (m, 6 H), 1,81-1,69 (m, 6 H), 1,50-1,33 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 553 (M+H).

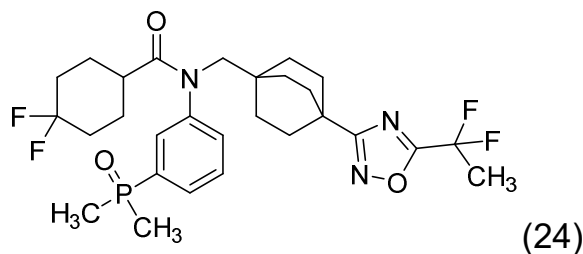
[00256] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 21C e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
22	 (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	607	4000

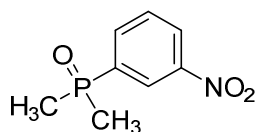
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
23	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(N-metilsulfamoi)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida	587	4000
22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07-7,91 (m, 4 H), 7,86 (q, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,96-3,84 (m, 2 H), 3,02-2,90 (m, 1 H), 2,68-2,55 (m, 5 H), 2,47-2,25 (m, 5 H), 2,11-1,96 (m, 6 H), 1,74-1,59 (m, 6H)		
23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88-7,65 (m, 4 H), 7,57 (br d, J = 4,9 Hz, 1 H), 3,71-3,53 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,40 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,32-2,23 (m, 1 H), 2,13 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 2,02-1,89 (m, 2 H), 1,85-1,45 (m, 10 H), 1,43-1,31 (m, 6H)		

EXEMPLO 24

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida

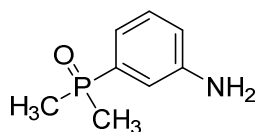


ETAPA A. Intermediário 24A. Preparação de óxido de dimetil(3-nitrofenil)fosfina



[00257] A uma suspensão agitada de 1-iodo-3-nitrobenzeno (200 mg, 0,80 mmol) em 1,4-dioxano seco (2 mL) em temperatura ambiente foram adicionados óxido de dimetilfosfina (62 mg, 0,80 mmol), XantPhos (465 mg, 0,80 mmol) e carbonato de cério (260 mg, 0,80 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e recarregada com argônio três vezes. Bis(dibenzilidenoacetona)paládio (462 mg, 0,803 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação, e o frasco de reação foi selado. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C e agitada durante 4 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 20 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (150 mg, 0,72 mmol, 89 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 200 (M+H).

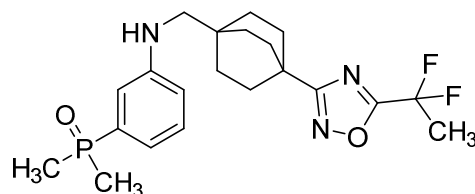
ETAPA B. Intermediário 24B. Preparação de óxido de (3-aminofenil)dimetilfosfina



[00258] Uma solução do Intermediário 24A (200 mg, 1 mmol) em metanol (5 mL) foi desgaseificada e recarregada com nitrogênio e Pd-C 10 % (53 mg, 0,05 mmol) foi adicionado à reação. Depois de agitar durante a noite sob hidrogênio (1 atm, balão), a mistura de reação foi filtrada em uma almofada Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (150 mg, 0,84 mmol, 84 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 7,13 (td, $J = 7,7, 3,8$ Hz, 1 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 6,85-6,78 (m, 1 H), 6,69 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 1,54 (s, 3 H), 1,57 (s, 3H).

ETAPA C. Intermediário 24C. Preparação de óxido de (3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)dimetilfosfina

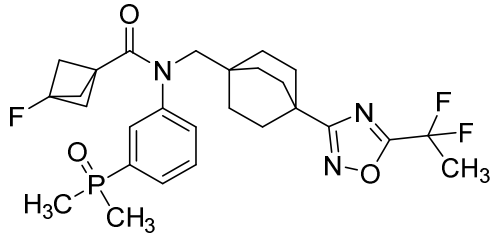
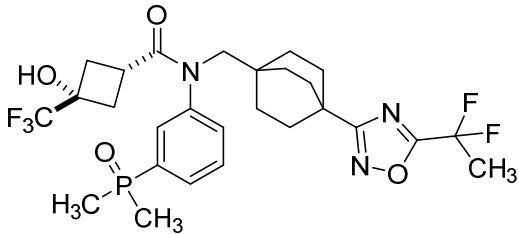


[00259] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e Intermediário 24B quando apropriado (85 mg, 0,19 mmol, 74 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (td, $J = 7,8, 3,5$ Hz, 1 H), 6,97-7,00 (m, 1 H), 6,86-6,73 (m, 2 H), 5,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J = 19,6$ Hz, 3 H), 1,92-1,82 (m, 6 H), 1,64-1,54 (m, 12H). MS (ESI) 424 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 24. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida

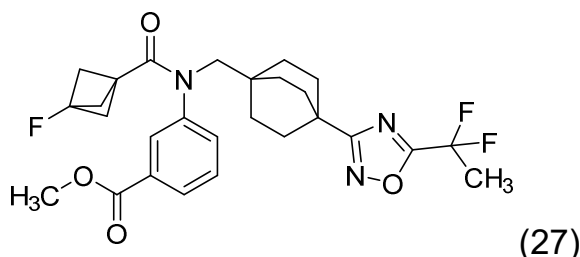
[00260] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 24C quando apropriado (10 mg, 0,02 mmol, 36 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84-7,71 (m, 2 H), 7,67-7,55 (m, 2 H), 3,61 (br d, $J = 1,0$ Hz, 2 H), 2,32-2,22 (m, 1 H), 2,21-2,07 (m, 3 H), 2,02-1,88 (m, 2 H), 1,82-1,64 (m, 15 H), 1,64-1,55 (m, 3 H), 1,45-1,36 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 570 (M+H).

[00261] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 24C e ácidos correspondentes quando apropriado:

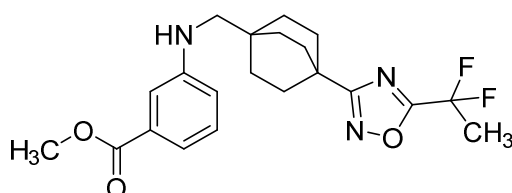
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
25	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	536	4000
26	 (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	590	4000
25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84-7,73 (m, 2 H), 7,67-7,53 (m, 2 H), 3,60-3,55 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,94-1,75 (m, 12 H), 1,70 (br d, J = 13,4 Hz, 6 H), 1,51-1,38 (m, 6H)		
26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81-7,67 (m, 2 H), 7,64-7,54 (m, 2 H), 6,67-6,36 (m, 1 H), 3,71-3,56 (m, 2 H), 2,79-2,67 (m, 1 H), 2,37-2,25 (m, 2 H), 2,21-2,07 (m, 3 H), 2,06-1,93 (m, 2 H), 1,84-1,72 (m, 6 H), 1,67 (d, J = 13,4 Hz, 6 H), 1,49-1,34 (m, 6H)		

EXEMPLO 27

Metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato



ETAPA A. Intermediário 27A. Preparação de metil 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzoato



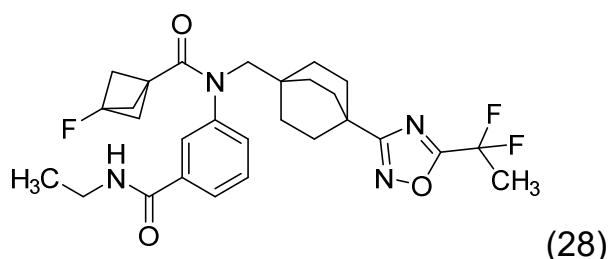
[00262] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e metil 3-aminobenzoato quando apropriado (75 mg, 0,17 mmol, 68 % de rendimento). MS (ESI) 406,3 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 27. Preparação de metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato

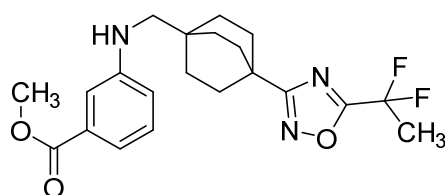
[00263] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 27A quando apropriado (75 mg, 0,14 mmol, 77 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,91-7,86 (m, 1 H), 7,77-7,70 (m, 1 H), 7,66-7,57 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,66-3,50 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,84 (br s, 6 H), 1,80-1,66 (m, 6 H), 1,50-1,35 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 72. MS (ESI) 518,3 (M+H).

EXEMPLO 28

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

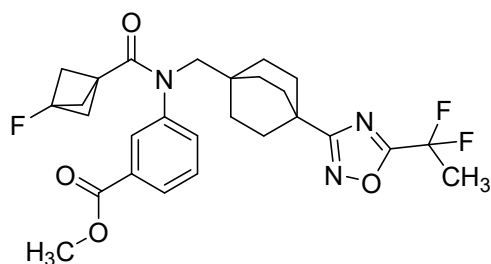


ETAPA A. Intermediário 28A. Preparação de metil 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzoato



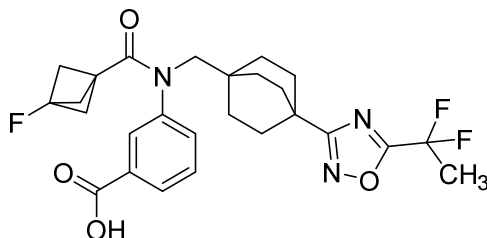
[00264] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e metil 3-aminobenzoato quando apropriado (75 mg, 0,18 mmol, 68 % de rendimento). MS (ESI) 406 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 28B. Preparação de metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato



[00265] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 28A quando apropriado (75 mg, 0,143 mmol, 77 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,91-7,86 (m, 1 H), 7,77-7,70 (m, 1 H), 7,66-7,57 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,66-3,50 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,84 (br s, 6 H), 1,80-1,66 (m, 6 H), 1,50-1,35 (m, 6H). MS (ESI) 518 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 28C. Preparação de ácido 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoico



[00266] A uma solução do Intermediário 28B (65 mg, 0,126 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (20 mg, 0,502 mmol) em água (1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 mL), acidificado com solução de HCl 1,5 N aq. e extraído com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (50 mg, 0,01 mmol, 79 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70-7,62 (m, 1 H), 7,61-7,54 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 2,13 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,83 (br s, 6 H), 1,81-1,73 (m, 6 H), 1,49-1,37 (m, 6H) (O próton permutável foi ocultado sob pico de solvente). MS (ESI) 504 (M+H).

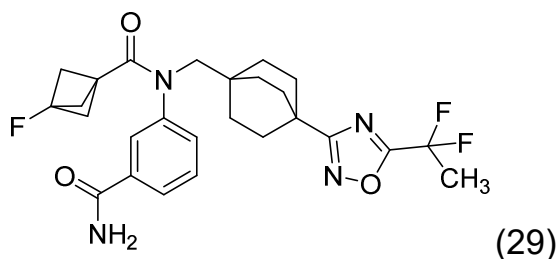
ETAPA D. Exemplo 28. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00267] A uma solução agitada do Intermediário 28C (20 mg, 0,040 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente foram adicionados etanamina (0,06 mL, 0,12 mmol), TEA (0,02 mL, 0,16 mmol) seguido por BOP (17,57 mg, 0,04 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi vertida em água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgâni-

cas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa usando as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 0 minuto a 20 % de B, 20-59 % de B durante 20 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (11 mg, 0,02 mmol, 49 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,90-7,85 (m, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,61-7,49 (m, 2 H), 3,68-3,50 (m, 2 H), 3,32-3,26 (m, 2 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 1,84 (br s, 6 H), 1,81-1,75 (m, 6 H), 1,49-1,40 (m, 6 H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 210. MS (ESI) 531 (M+H).

EXEMPLO 29

N-(3-carbamoilfenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



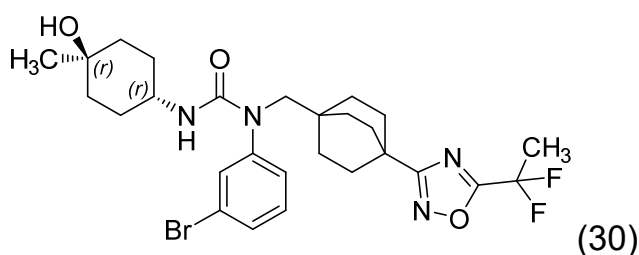
[00268] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 28 (Etapa D) por substituição do Intermediário 28C e cloreto de amônio quando apropriado (15 mg, 0,03 mmol, 75 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1 H), 7,93-7,87 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,62-7,49 (m, 3 H), 3,67-3,50 (m,

2 H), 2,14 (t, $J = 19,7$ Hz, 3 H), 1,88-1,70 (m, 12 H), 1,53-1,35 (m, 6H).

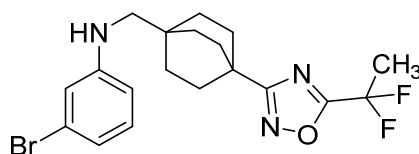
FXR EC_{50} (nM) = 902. MS (ESI) 503 (M+H).

EXEMPLO 30

1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia



ETAPA A. Intermediário 30A. Preparação de 3-bromo-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



[00269] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-bromoanilina quando apropriado (300 mg, 0,70 mmol, 86 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01-6,93 (m, 1 H), 6,78 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,65-6,57 (m, 2 H), 5,81-5,73 (m, 1 H), 2,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J = 19,6$ Hz, 3 H), 1,93-1,81 (m, 6 H), 1,62-1,52 (m, 6H). MS (ESI) 427,9 (M+H).

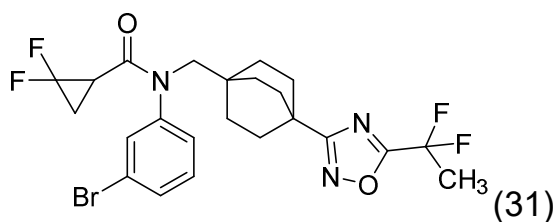
ETAPA B. Exemplo 30. Preparação de 1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia

[00270] A solução agitada do Intermediário 30A (15 mg, 0,035 mmol) e TEA (0,02 mL, 0,17 mmol) em DCM (3 mL) foi resfriada a 0 °C. Trifosgênio (10 mg, 0,03 mmol) como uma solução em DCM (1 mL) foi adicionado a uma mistura de reação. A mistura de reação foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 12 h.

À mistura de reação acima, trans-4-Amino-1-metilciclo-hexanol (5,46 mg, 0,04 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O composto cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa usando as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com ácido trifluoroacético 0,1 %; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com ácido trifluoroacético 0,1 %; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 18 % de B, 18-62 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (6 mg, 10,84 µmol, 31 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,44-7,38 (m, 1 H), 7,37-7,27 (m, 2 H), 5,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,49-3,42 (m, 1 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 1,82-1,68 (m, 6 H), 1,65-1,53 (m, 2 H), 1,45-1,23 (m, 12 H), 1,06 (s, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 150; MS (ESI) 581 (M+H).

EXEMPLO 31

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (racemato)

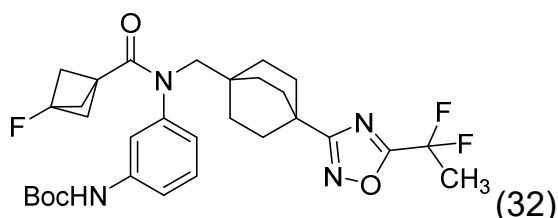


[00271] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do

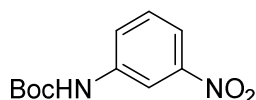
Intermediário 30^a quando apropriado (8 mg, 0,015 mmol, 21 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75-7,65 (m, 1 H), 7,59 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,51-7,34 (m, 2 H), 3,87 (br d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 3,47 (br d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 2,00-1,89 (m, 1 H), 1,78 (br t, *J* = 7,9 Hz, 7 H), 1,49-1,30 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 261. MS (ESI) 530 (M+H).

EXEMPLO 32

Terc-butil (3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato



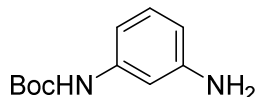
ETAPA A. Intermediário 32A. Preparação de terc-butil (3-nitrofenil)carbamato



[00272] A uma solução agitada de 3-nitroanilina (5 g, 36,2 mmol) em THF (50 mL) em temperatura ambiente foi adicionado anidrido de boc (8,40 mL, 36,2 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e DMAP (4,86 g, 39,8 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL), e a solução orgânica foi lavada com água (50 mL) seguido por solução de salmoura (2 x 50 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 70 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram

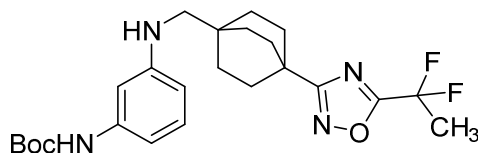
combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (8 g, 33,6 mmol, 93 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 237 (M-H).

ETAPA B. Intermediário 32B. Preparação de terc-butil (3-aminofenil)carbamato



[00273] A uma solução agitada do Intermediário 32A (1 g, 4,20 mmol) em etanol (20 mL) e água (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de amônio (3,37 g, 63 mmol) seguido por zinco (4,12 g, 63 mmol). Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada em almofada Celite, e o filtrado foi diluído com acetato de etila (50 mL). A solução orgânica foi em seguida lavada com solução de salmoura (2 x 25 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 60 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (800 mg, 3,73 mmol, 89 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 209 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 32C. Preparação de terc-butil (3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



[00274] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e Intermediário 32B quando apropriado (40 mg, 0,08

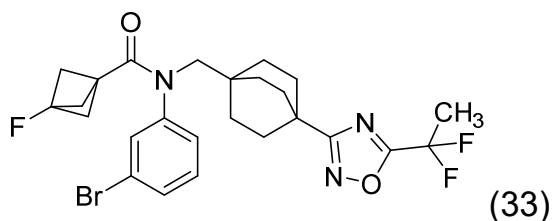
mmol, 45 % de rendimento). MS (ESI) 463 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 32. Preparação de *terc*-butil (3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato

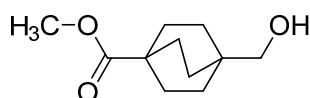
[00275] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 32C quando apropriado (15 mg, 0,027 mmol, 62 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1 H), 7,47 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 3,59-3,42 (m, 2 H), 2,14 (t, *J* = 19,7 Hz, 3 H), 1,87 (br d, *J* = 9,8 Hz, 6 H), 1,82-1,71 (m, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 1,47-1,36 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 62. MS (ESI) 575 (M+H).

EXEMPLO 33

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



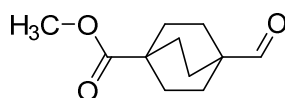
ETAPA A. Intermediário 33A. Preparação de metil 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00276] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (10 g, 47,1 mmol) em THF (100 mL) a 0 °C foi adicionado BH₃.DMS (14,3 mL, 141 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e cuidadosamente interrompida bruscamente com metanol. A solu-

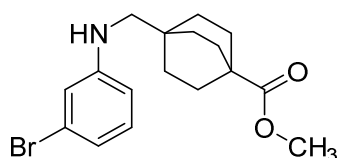
ção resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com água (50 mL). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 70 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (7 g, 35,3 mmol, 75 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,12 (dd, J = 28,40, Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,29 (s, 2 H), 1,82-1,77 (m, 6 H), 1,47-1,42 (m, 6 H).

ETAPA B. Intermediário 33A. Preparação de metil 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato.



[00277] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 33A quando apropriado (900 mg, 4,59 mmol, 91 % de rendimento) como um líquido gomoso. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 1,78-1,57 (m, 12H). MS (ESI) 197 (M+H).

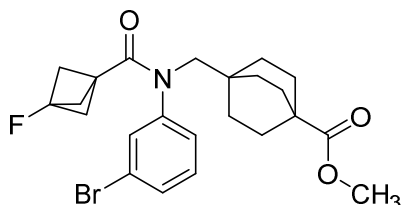
ETAPA C. Intermediário 33C. Preparação de metil 4-(((3-bromofenil)amino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00278] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do 3-bromoanilina e Intermediário 33B quando apropriado (6,4 g, 18,17 mmol, 79 % de rendimento) como um líquido gomoso marrom. MS

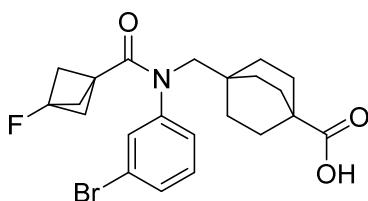
(ESI) 353 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 33D. Preparação de metil 4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



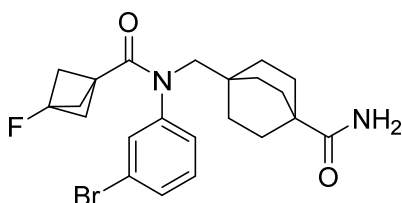
[00279] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 33C e ácido correspondente quando apropriado (2,5 g, 5,38 mmol, 54 % de rendimento) como um líquido gomoso marrom. MS (ESI) 464 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 33E. Preparação de ácido 4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



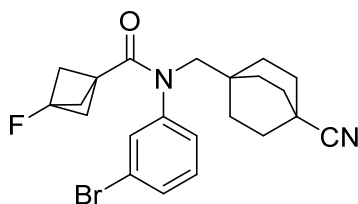
[00280] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 28C por substituição do Intermediário 33D quando apropriado (2,1 g, 4,66 mmol, 98 % de rendimento) como um líquido gomoso marrom. MS (ESI) 452 (M+H).

ETAPA F. Intermediário 33F. Preparação de 4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida



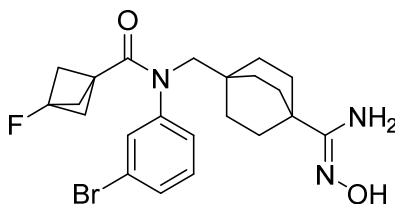
[00281] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1A por substituição do Intermediário 33E quando apropriado (1,6 g, 3,56 mmol, 97 % de rendimento). MS (ESI) 450 (M+H).

ETAPA G. Intermediário 33G. Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-cianobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00282] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1B por substituição do Intermediário 33F quando apropriado (850 mg, 1,97 mmol, 55 % de rendimento) como um líquido gomoso marrom pálido. MS (ESI) 431 (M+H).

ETAPA H. Intermediário 33H. Preparação de (E)-N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(N'-hidroxicarbamimidoil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00283] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1C por substituição do Intermediário 33G quando apropriado (820 mg, 1,766 mmol, 92 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 464 (M+H).

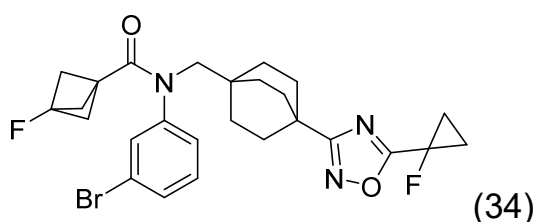
ETAPA I. Exemplo 33. Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00284] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Inter-

mediário 33H quando apropriado (9,6 mg, 0,017mmol, 55 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,61 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,49-7,36(m, 2 H), 3,58 (br. s., 1 H), 3,51 (br. s., 1 H), 2,23-2,05 (m, 3 H), 1,88 (br. s., 6 H), 1,82-1,69 (m, 6 H), 1,53-1,33 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 538 (M+H).

EXEMPLO 34

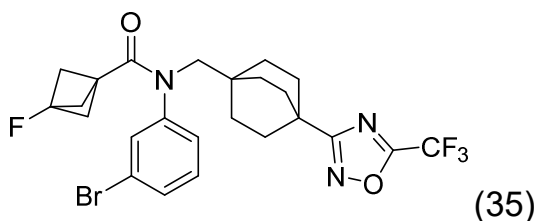
N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00285] O composto título foi preparado de acordo com os métodos descritos para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 33H quando apropriado (450 mg, 0,845 mmol, 65 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,67 (m, 1 H), 7,61 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,50-7,36 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 1 H), 3,50 (br. s., 1 H), 1,87 (br. s., 6 H), 1,81-1,61 (m, 8 H), 1,52-1,31 (m, 8H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 533 (M+H).

EXEMPLO 35

N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

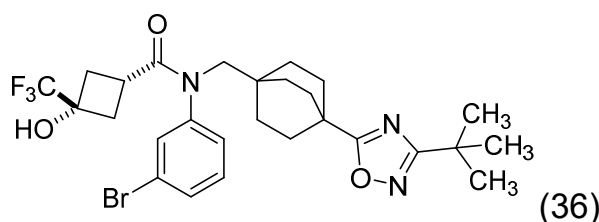


[00286] O composto título foi preparado de acordo com os métodos descritos para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 33H quando apropriado (1,2 g, 2,18 mmol, 78 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,50 -7,37 (m, 2 H), 3,59 (br. s., 1 H), 3,52

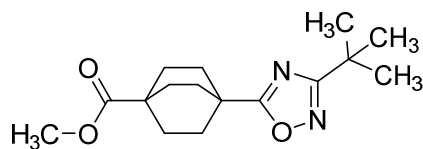
(br. s., 1 H), 1,88 (br. s., 6 H), 1,84-1,67 (m, 6 H), 1,54-1,35 (m, 6H).
FXR EC₅₀ (nM) = 42. MS (ESI) 543 (M+H).

EXEMPLO 36

(1S,3S)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

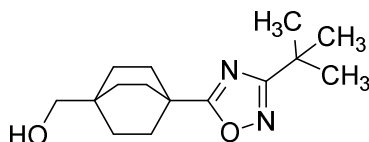


ETAPA A. Intermediário 36A. Preparação de metil 4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00287] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico e N'-hidroxipivalimidamida quando apropriado (2,2 g, 7,52 mmol, 97 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 293 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,61 (s, 3 H), 1,96-1,87 (m, 6 H), 1,87-1,79 (m, 6 H), 1,29 (s, 9H).

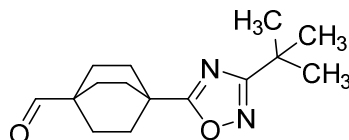
ETAPA B. Intermediário 36B. Preparação de (4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00288] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 36A quando apropriado (1,5 g, 5,62 mmol, 75 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 265 (M+H). ¹H RMN (400

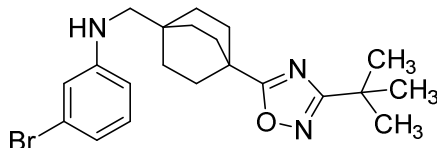
MHz, DMSO- d_6) δ 4,43 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,94-1,79 (m, 6 H), 1,52-1,39 (m, 6 H), 1,29 (s, 9H).

ETAPA C. Intermediário 36C. Preparação de 4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00289] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 36B quando apropriado (1,1 g, 3,44 mmol, 60 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 263 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1 H), 1,97-1,88 (m, 6 H), 1,76-1,65 (m, 6 H), 1,29 (s, 9H).

ETAPA D. Intermediário 36D. Preparação de 3-bromo-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



[00290] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e 3-bromoanilina quando apropriado (350 mg, 0,83 mmol, 72 % de rendimento). MS (ESI) 419 (M+H).

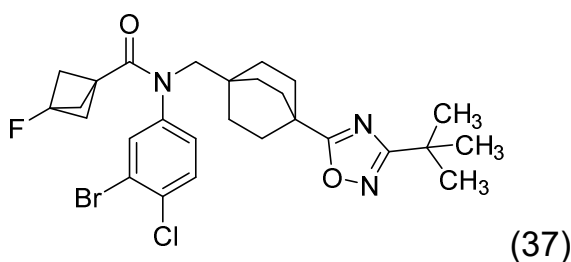
ETAPA E. Exemplo 36. Preparação de (1S,3S)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil) ciclobutano-1-carboxamida

[00291] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 36D quando apropriado (46,3 mg, 0,08 mmol, 55 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49-7,26 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 3,60 (br. s., 2 H), 2,79-2,68 (m, 1 H), 2,40-2,24 (m, 2 H), 2,13-1,93 (m, 2 H), 1,90 -1,61 (m, 6

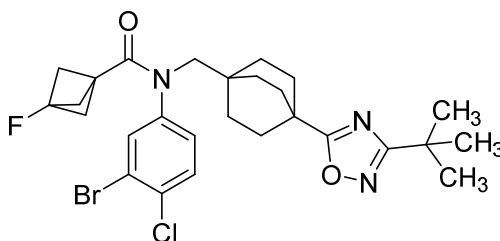
H), 1,56-1,31 (m, 6 H), 1,31-1,14 (m, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 135. MS (ESI) 584 (M+H).

EXEMPLO 37

N-(3-bromo-4-clorofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 37A. Preparação de 3-bromo-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4-cloroanilina



[00292] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e 3-bromo-4-cloroanilina quando apropriado (620 mg, 1,37 mmol, 81 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,67-6,62 (m, 1 H), 5,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 2,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,95-1,84 (m, 6 H), 1,60-1,49 (m, 6 H), 1,28 (s, 9H). MS (ESI) 452,2 (M+H).

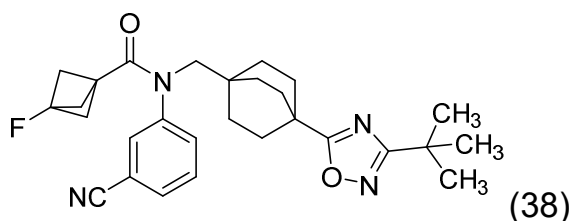
ETAPA B. Exemplo 37. Preparação de N-(3-bromo-4-clorofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00293] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 37A quando apropriado (500 mg, 0,88 mmol, 65 % de

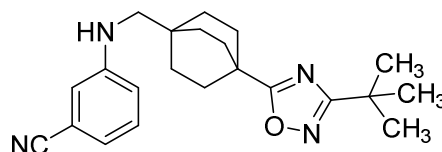
rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1 H), 3,56 (br s, 2 H), 1,91 (br s, 6 H), 1,84-1,77(m, 6 H), 1,46-1,36 (m, 6 H), 1,27 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 1078. MS (ESI) 564 (M+H).

EXEMPLO 38

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 38A. Preparação de 3-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



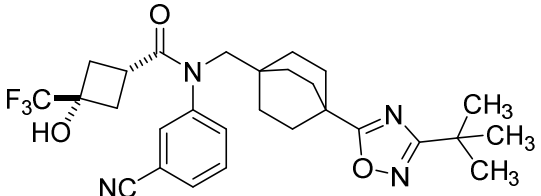
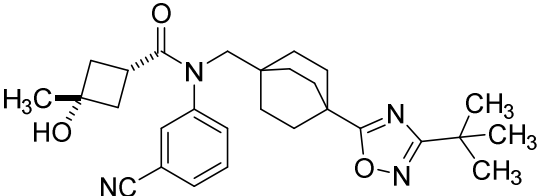
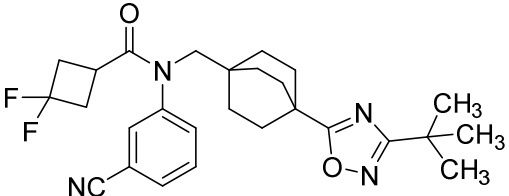
[00294] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e 3-aminobenzonitrila quando apropriado (110 mg, 0,3 mmol, 78 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,25-7,16 (m, 1 H), 6,98-6,90 (m, 2 H), 6,88-6,81 (m, 1 H), 6,03 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,95-1,81 (m, 6 H), 1,61-1,49 (m, 6 H), 1,28 (s, 9H). MS (ESI) 365,2 (M+H).

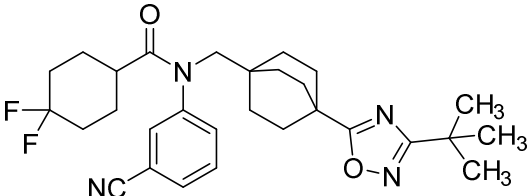
ETAPA B. Exemplo 38. Preparação de N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00295] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 38A quando apropriado (9 mg, 0,018 mmol, 33 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,82-7,77 (m, 1 H), 7,70-7,62 (m, 1 H), 3,65-

3,49 (m, 2 H), 1,87 (s, 6 H), 1,82-1,74 (m, 6 H), 1,47-1,34 (m, 6 H), 1,27 (s, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 142. MS (ESI) 477 (M+H).

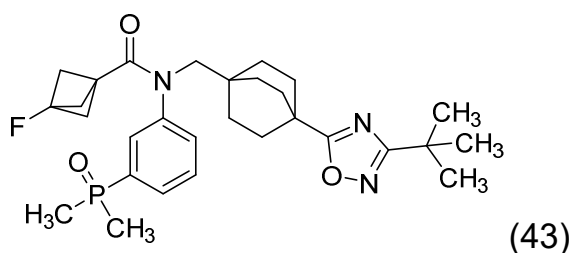
[00296] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 38A e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
39	 (1S,3S)-N-((4-(3-(trifluoromethyl)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	531	568
40	 (1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida	477	1260
41	 N-((4-(3-(terc-butil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	483	171

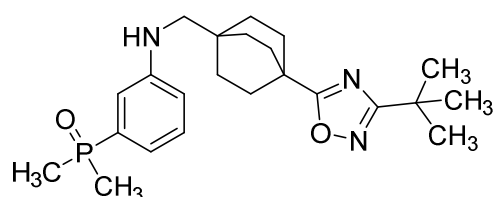
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
42	 N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida	511	1251
39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1 H), 7,82 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2 H), 7,70-7,59 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,71-3,52 (m, 2 H), 2,79-2,69 (m, 1 H), 2,36-2,27 (m, 2 H), 2,07-1,94 (m, 2 H), 1,87-1,74 (m, 6 H), 1,47-1,34 (m, 6 H), 1,26 (s, 9H)		
40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (s, 1 H), 7,80 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,77-7,69 (m, 1 H), 7,66-7,53 (m, 1 H), 4,92 (br d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 3,67-3,53 (m, 2 H), 2,16-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,71 (m, 6 H), 1,64-1,49 (m, 2 H), 1,44-1,30 (m, 6 H), 1,26 (s, 9 H), 1,06-0,89 (m, 3H). 1H ocultado sob pico de umidade.		
41	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (s, 1 H), 7,89-7,74 (m, 2 H), 7,71-7,58 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 2,97-2,85 (m, 1 H), 2,81-2,65 (m, 2 H), 2,38-2,23 (m, 2 H), 1,84-1,75 (m, 6 H), 1,44-1,34 (m, 6 H), 1,26 (s, 9H)		
42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (br s, 1 H), 7,91-7,76 (m, 2 H), 7,72-7,58 (m, 1 H), 3,67-3,55 (m, 2 H), 2,35-2,30 (m, 1 H), 2,03-1,89 (m, 2 H), 1,83-1,75 (m, 6 H), 1,73-1,48 (m, 6 H), 1,43-1,33 (m, 6 H), 1,26 (s, 9H)		

EXEMPLO 43

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 43A. Preparação de óxido de (3-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)dimetilfosfina

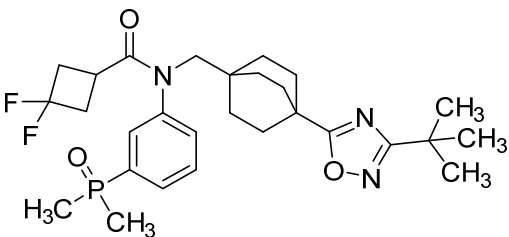
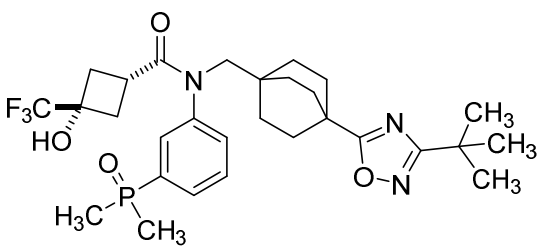
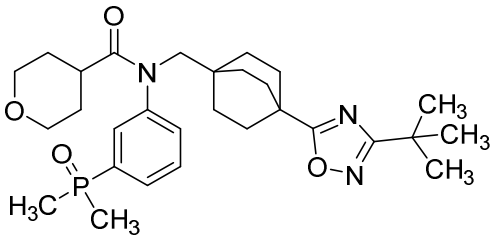


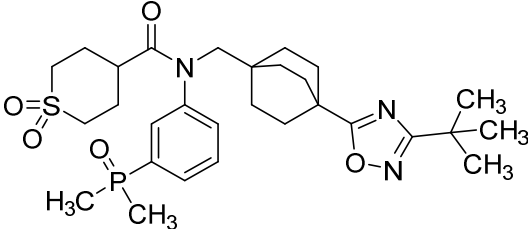
[00297] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e Intermediário 24B quando apropriado (100 mg, 0,23 mmol, 77 % de rendimento). MS (ESI) 416 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 43. Preparação de N-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00298] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 43A quando apropriado (16 mg, 0,03 mmol, 63 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-7,71 (m, 2 H), 7,66-7,55 (m, 2 H), 3,65-3,48 (m, 2 H), 1,91-1,75 (m, 12 H), 1,70 (br d, J = 13,4 Hz, 6 H), 1,50-1,35 (m, 6 H), 1,31-1,20 (m, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 528 (M+H).

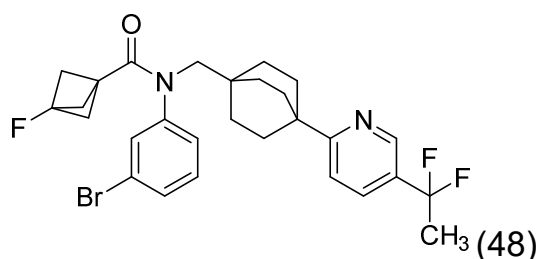
[00299] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 43A e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
44	 N-((4-(3-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	534	4000
45	 (1S,3S)-N-((4-(3-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	582	4000
46	 N-((4-(3-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida	528	4000

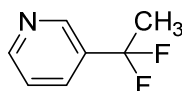
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
47	 1,1-dióxido de N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	576	4000
44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81-7,69 (m, 2 H), 7,66-7,53 (m, 2 H), 3,71-3,59 (m, 2 H), 2,87-2,69 (m, 2 H), 2,36-2,23 (m, 2 H), 1,84-1,75 (m, 6 H), 1,70 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,47-1,35 (m, 6 H), 1,31-1,21 (m, 10H)		
45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80-7,68 (m, 2 H), 7,63-7,54 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 3,70-3,58 (m, 2 H), 2,79-2,69 (m, 1 H), 2,36-2,25 (m, 2 H), 2,07-1,91 (m, 2 H), 1,83-1,74 (m, 6 H), 1,68 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 1,47-1,36 (m, 6 H), 1,30-1,22 (m, 9H)		
46	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84-7,69 (m, 2 H), 7,66-7,56 (m, 2 H), 3,80-3,70 (m, 2 H), 3,66-3,55 (m, 2 H), 3,05-2,92 (m, 2 H), 2,45-2,36 (m, 1 H), 1,85-1,75 (m, 6 H), 1,70 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,63-1,54 (m, 2 H), 1,50-1,32 (m, 8 H), 1,30-1,21 (m, 9H)		
47	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84-7,70 (m, 2 H), 7,62 (br d, J = 3,2 Hz, 2 H), 3,04-2,87 (m, 5 H), 2,74 (d, J = 0,7 Hz, 2 H), 2,07-1,93 (m, 4 H), 1,85-1,74 (m, 6 H), 1,71 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,49-1,35 (m, 6 H), 1,26 (s, 9H).		

EXEMPLO 48

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

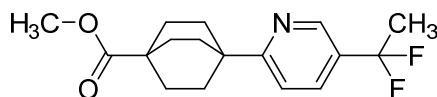


ETAPA A. Intermediário 48A. Preparação de 3-(1,1-difluoroetil)piridina



[00300] A uma solução agitada de 1-(piridin-3-il)etan-1-ona (2 g, 16,51 mmol) em DCM (20 mL) em temperatura ambiente foi adicionado DAST (17,45 mL, 132 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e vertida gota a gota em uma solução resfriada de NaOH 2N aq. (50 mL). A solução resultante foi extraída com DCM (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (100 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (1,95 g, 13,35 mmol, 81 % de rendimento) como um líquido amarelo pálido. Nota: A evaporação giratória foi feita a 30 °C sob pressão reduzida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,72 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,58-7,51 (m, 1 H), 2,10-1,97 (m, 3H). MS (ESI) 145,2 (M+H).

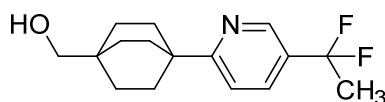
ETAPA B. Intermediário 48B. Preparação de metil 4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00301] A uma solução agitada de ácido 4-

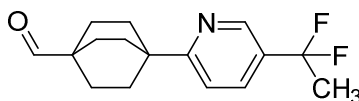
(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (2,3 g, 10,84 mmol) e Intermediário 48A (1,86 g, 13 mmol) em DCM (70 mL) e água (70 mL) em temperatura ambiente foram adicionados persulfato de amônio (2,47 g, 10,84 mmol) seguido por nitrato de prata (0,37 g, 2,16 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (25 mL) e filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com água (30 mL), secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 60 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (1,6 g, 5,12 mmol, 47 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 310 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 48C. Preparação de (4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00302] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 48B quando apropriado, (1,4 g, 4,98 mmol, 96 % de rendimento) como uma goma marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (dd, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,36 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 3,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,08-1,93 (m, 3 H), 1,89-1,79 (m, 6 H), 1,52-1,42 (m, 6H).

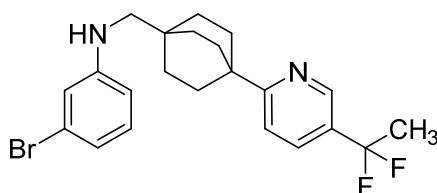
ETAPA D. Intermediário 48D. Preparação de 4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00303] O composto título foi preparado de acordo com o método

descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 48C quando apropriado, (0,9 g, 3,22 mmol, 64 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1 H), 8,72 (dd, $J = 2,5, 1,0$ Hz, 1 H), 7,95-7,88 (m, 1 H), 7,51-7,44 (m, 1 H), 2,01 (t, $J = 19,1$ Hz, 3 H), 1,94-1,85 (m, 6 H), 1,76-1,67 (m, 6H).

ETAPA E. Intermediário 48E. Preparação de 3-bromo-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



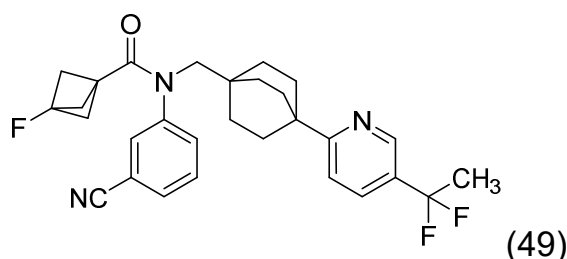
[00304] O composto título foi preparado de acordo com os métodos descritos para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 48D e 3-bromoanilina quando apropriado (300 mg, 0,60 mmol, 68 % de rendimento). MS (ESI) 435 (M+H).

ETAPA F. Exemplo 48. Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

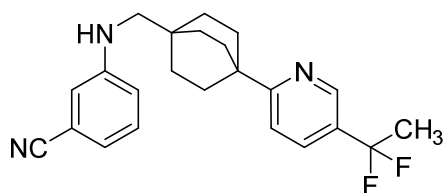
[00305] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 48E quando apropriado (300 mg, 0,548 mmol, 95 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72-8,61 (m, 1 H), 7,87 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1 H), 7,70 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,61 (td, $J = 1,8, 7,2$ Hz, 1 H), 7,49-7,35 (m, 3 H), 3,68-3,56 (m, 1 H), 3,55-3,43 (m, 1 H), 1,99 (t, $J = 19,1$ Hz, 3 H), 1,88 (br s, 6 H), 1,81-1,68 (m, 6 H), 1,52-1,35 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 288. MS (ESI) 549 (M+H).

EXEMPLO 49

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 49A. Preparação de 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



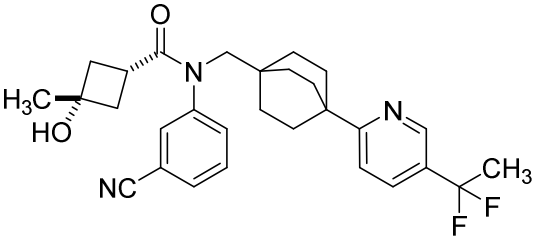
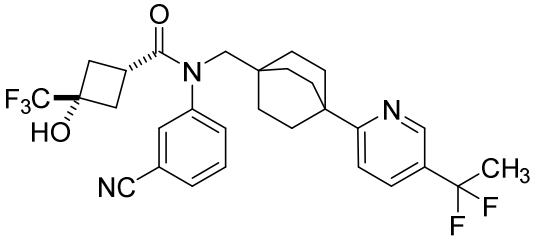
[00306] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 48D e 3-aminobenzonitrila quando apropriado (150 mg, 0,32 mmol, 90 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,26-7,16 (m, 1 H), 6,98-6,91 (m, 2 H), 6,88-6,82 (m, 1 H), 6,01 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,08-1,92 (m, 3 H), 1,91-1,81 (m, 6 H), 1,62-1,52 (m, 6H). MS (ESI) 382 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 49. Preparação de N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00307] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 49A quando apropriado (12,8 mg, 0,026 mmol, 40 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,91-7,84 (m, 2 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,70-7,62 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,68-3,44 (m, 2 H), 1,99 (t, J = 19,1 Hz, 3 H), 1,92-1,68 (m, 12 H), 1,51-1,29 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 327. MS (ESI) 494 (M+H).

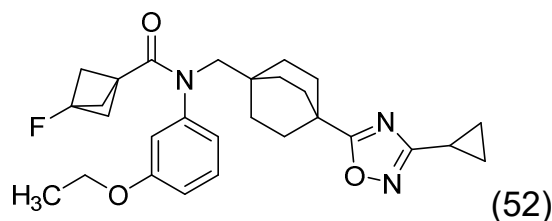
[00308] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o

método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 49A e ácidos correspondentes quando apropriado:

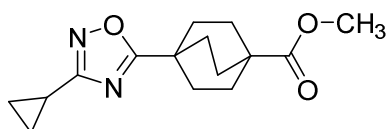
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
50	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida	494	1185
51	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	548	1333
50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,75 (br d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,69-7,57 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 2 H), 1,99 (t, J = 19,1 Hz, 3 H), 1,83-1,70 (m, 6 H), 1,64-1,50 (m, 2 H), 1,45-1,31 (m, 6H).		
51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J = 0,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1 H), 7,84-7,75 (m, 2 H), 7,70-7,59 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,72-3,56 (m, 2 H), 2,81-2,70 (m, 1 H), 2,36-2,27 (m, 2 H), 2,08-1,89 (m, 5 H), 1,82-1,70 (m, 6 H), 1,46-1,33 (m, 6H)		

EXEMPLO 52

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

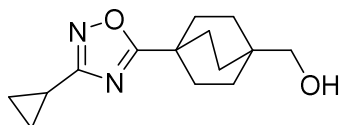


ETAPA A. Intermediário 52A. Preparação de metil 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



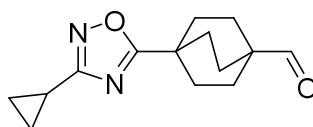
[00309] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico e (Z)-N'-hidroxíciclopropanocarboximidamida (comercialmente disponível) quando apropriado. (490 mg, 1,66 mmol, 71 % de rendimento). MS (ESI) 277 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 52B. Preparação de 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



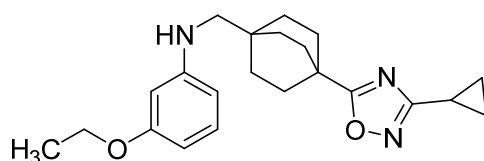
[00310] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 52A quando apropriado (500 mg, 1,08 mmol, 61 % de rendimento). MS (ESI) 249 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 52C. Preparação de 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00311] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 52B quando apropriado (350 mg, 1,421 mmol, 71 % de rendimento). MS (ESI) 247 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 52D. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-etoxianilina



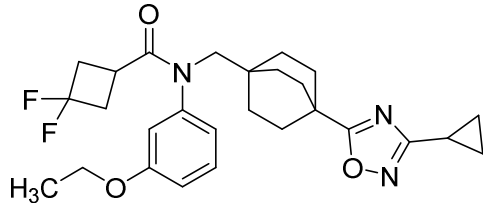
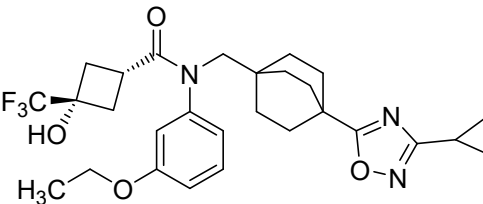
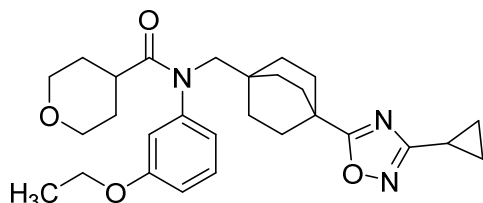
[00312] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 52C e 3-etoxianilina quando apropriado (120 mg, 0,31 mmol, 76 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 6,14 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,04 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 5,39 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,91 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,78 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,06 (tt, J = 8,3, 4,8 Hz, 1 H), 1,91-1,79 (m, 6 H), 1,59-1,48 (m, 6 H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,06-0,98 (m, 2 H), 0,89-0,81 (m, 2H). MS (ESI) 368,3 (M+H).

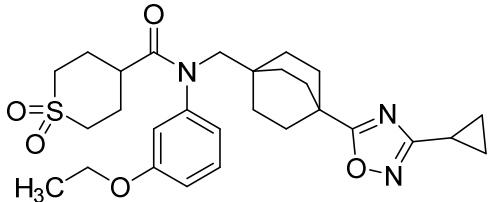
ETAPA E. Exemplo 52. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00313] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 52D quando apropriado (8 mg, 0,017 mmol, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,00-6,88 (m, 3 H), 4,13-3,99 (m, 2 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,94-1,81 (m, 6 H), 1,81-1,71 (m, 6 H), 1,49-1,38 (m, 6 H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,05-0,97 (m, 2 H), 0,86-0,79 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 102. MS (ESI) 480 (M+H).

[00314] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o

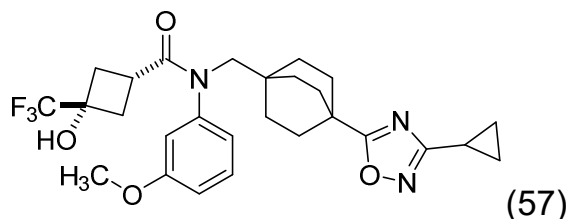
método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 52D e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
53	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	486	441
54	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	534	938
55	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida	480	320

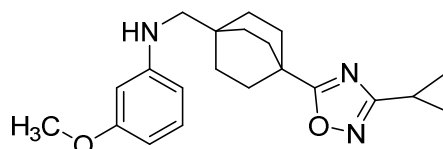
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
56	 1,1-dióxido de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil) tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	528	4000
53	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,01-6,82 (m, 3 H), 4,12-3,99 (m, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 2,95-2,84 (m, 1 H), 2,80-2,65 (m, 2 H), 2,38-2,23 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,82-1,68 (m, 6 H), 1,45-1,37 (m, 6 H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,05-0,98 (m, 2 H), 0,87-0,79 (m, 2H)		
54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,96-6,87 (m, 3 H), 6,53 (s, 1 H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,47-3,36 (m, 1 H), 2,49-2,27 (m, 2 H), 2,12-1,99 (m, 3 H), 1,81-1,71 (m, 6 H), 1,44-1,30 (m, 9 H), 1,04-0,97 (m, 2 H), 0,88-0,77 (m, 2H)		
55	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,00-6,83 (m, 3 H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,75 (br dd, J = 2,7, 11,0 Hz, 2 H), 3,66-3,43 (m, 2 H), 3,09-2,92 (m, 2 H), 2,11-2,00 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 6 H), 1,66-1,53 (m, 2 H), 1,48-1,36 (m, 9 H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,05-0,97 (m, 2 H), 0,86-0,79 (m, 2H)		
56	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,00-6,86 (m, 3 H), 4,10-4,02 (m, 2 H), 3,55 (br t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,05-2,90 (m, 4 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 2,09-1,90 (m, 5 H), 1,82-1,68 (m, 6 H), 1,46-1,24 (m, 9 H), 1,06-0,97 (m, 2 H), 0,87-0,78 (m, 2H)		

Exemplo 57

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-

carboxamida

ETAPA A. Intermediário 57A. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metoxianilina



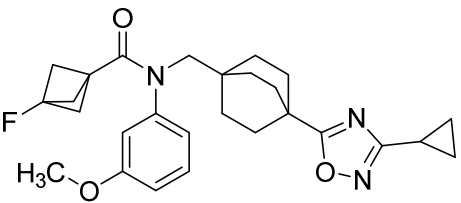
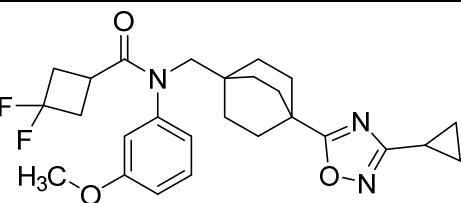
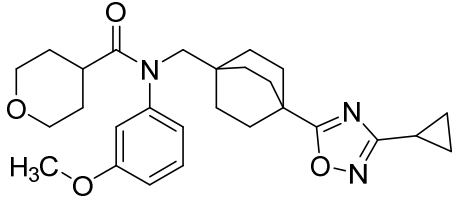
[00315] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 52C e 3-metoxianilina quando apropriado (85 mg, 0,23 mmol, 56 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,92 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,20 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 6,16 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,06 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 5,44 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,78 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,90-1,81 (m, 6 H), 1,59-1,50 (m, 6 H), 1,06-1,00 (m, 2 H), 0,89-0,83 (m, 2H). MS (ESI) 354,3 (M+H).

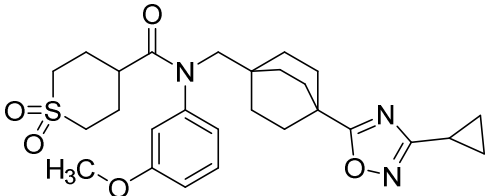
ETAPA B. Exemplo 57. Preparação de (1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

[00316] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 57A quando apropriado (1 mg, 1,92 μmol , 5 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37-7,29 (m, 1 H), 6,98-6,86 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,63-3,53 (m, 2 H), 2,98-2,88 (m, 1 H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,13-2,00 (m, 4 H), (br dd, J = 7,1, 8,3 Hz, 6 H), 1,44-1,34 (m, 6 H), 1,04-0,98 (m, 2 H), 0,88-0,77 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 304. MS (ESI) 520 (M+H).

[00317] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substitui-

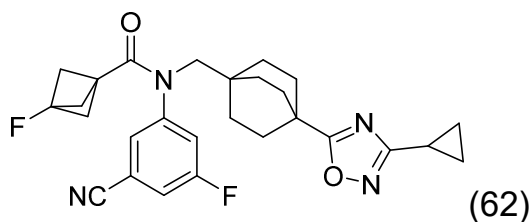
ção do Intermediário 57A e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
58	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	466	345
59	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-metoxifenil)ciclobutano-1-carboxamida	472	673
60	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida	466	902

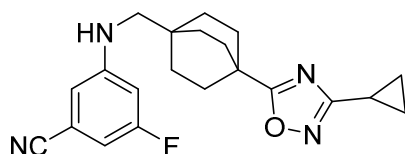
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
61	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido	514	4000
58	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41-7,29 (m, 1 H), 7,03-6,86 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,59 (br s, 1 H), 3,48-3,41 (m, 1 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,95-1,81 (m, 6 H), 1,81-1,66 (m, 6 H), 1,50-1,34 (m, 6 H), 1,06-0,97 (m, 2 H), 0,87-0,77 (m, 2H)		
59	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,03-6,88 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,67-3,51 (m, 2 H), 2,95-2,83 (m, 1 H), 2,80-2,66 (m, 2 H), 2,40-2,26 (m, 2 H), 2,09-1,98 (m, 1 H), 1,81-1,69 (m, 6 H), 1,46-1,32 (m, 6 H), 1,05-0,98 (m, 2 H), 0,87-0,79 (m, 2H)		
60	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,01-6,85 (m, 3 H), 3,84-3,68 (m, 5 H), 3,65-3,43 (m, 2 H), 3,09-2,93 (m, 2 H), 2,09-1,98 (m, 1 H), 1,85-1,68 (m, 7 H), 1,66-1,53 (m, 2 H), 1,49-1,29 (m, 8 H), 1,07-0,98 (m, 2 H), 0,87-0,79 (m, 2H)		
61	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,96-6,89 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,56 (br s, 2 H), 3,06-2,88 (m, 4 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 2,10-1,93 (m, 5 H), 1,81-1,71 (m, 6 H), 1,44-1,35 (m, 6 H), 1,05-0,98 (m, 2 H), 0,86-0,80 (m, 2H)		

EXEMPLO 62

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 62A. Preparação de 3-(((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-5-fluorobenzonitrila

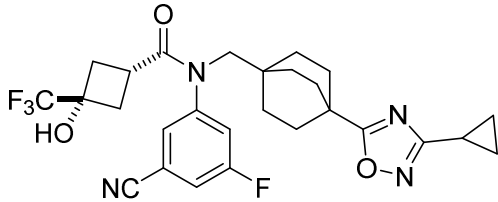
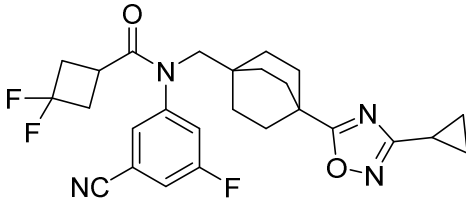


[00318] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 52C e 3-amino-5-fluorobenzonitrila quando apropriado (90 mg, 0,246 mmol, 48 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,85 (s, 1 H), 6,80-6,71 (m, 1 H), 6,66-6,60 (m, 1 H), 6,40-6,35 (m, 1 H), 2,87 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,11-2,03 (m, 1 H), 1,90-1,82 (m, 6 H), 1,57-1,50 (m, 6 H), 1,06-1,00 (m, 2 H), 0,88-0,82 (m, 2H). MS (ESI) 367,2 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 62. Preparação de N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-(((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

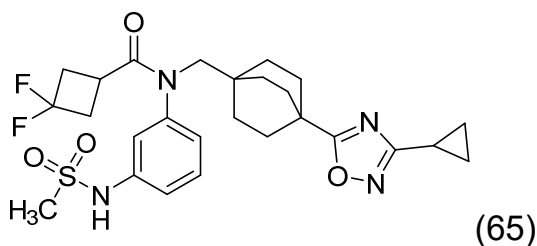
[00319] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 62A quando apropriado (7,1 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,95-7,84 (m, 2 H), 3,66-3,45 (m, 2 H), 2,05 (tt, J = 4,7, 8,3 Hz, 1 H), 1,98-1,84 (m, 6 H), 1,82-1,69 (m, 6 H), 1,48-1,30 (m, 6 H), 1,06-0,96 (m, 2 H), 0,87-0,76 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 185. MS (ESI) 479 (M+H).

[00320] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 62A e ácidos correspondentes quando apropriado:

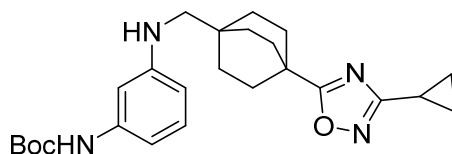
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
63	 (1S,3S)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	533	1047
64	 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	485	528
63	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01-7,93 (m, 1 H), 7,93-7,80 (m, 2 H), 6,65-6,48 (m, 1 H), 3,67-3,56 (m, 2 H), 2,91-2,73 (m, 1 H), 2,35 -2,25 (m, 2 H), 2,05 (tt, J = 4,8, 8,3 Hz, 3 H), 1,84-1,69 (m, 6 H), 1,46-1,30 (m, 6 H), 1,09-0,96 (m, 2 H), 0,89-0,78 (m, 2H)		
64	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96-7,91 (m, 1 H), 7,91-7,80 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,08-2,94 (m, 1 H), 2,82-2,65 (m, 2 H), 2,43-2,29 (m, 2 H), 2,11-1,99 (m, 1 H), 1,86-1,65 (m, 6 H), 1,45-1,32 (m, 6 H), 1,07-0,96 (m, 2 H), 0,89-0,78 (m, 2H)		

EXEMPLO 65

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)ciclobutano-1-carboxamida

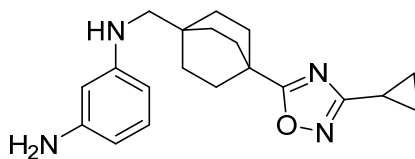


ETAPA A. Intermediário 65A. Preparação de terc-butil (3-(((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



[00321] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 32B e Intermediário 52C quando apropriado (360 mg, 0,82 mmol, 68 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1 H), 6,91-6,78 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 5,38 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,10-2,01 (m, 1 H), 1,91-1,80 (m, 6 H), 1,59-1,49 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H), 1,06-0,97 (m, 2 H), 0,89-0,80 (m, 2H). MS (ESI) 439 (M+H).

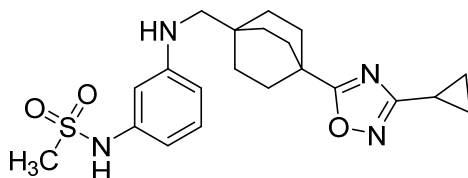
ETAPA B. Intermediário 65B. Preparação de N1-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)benzeno-1,3-diamina



[00322] A uma solução agitada do Intermediário 65A (60 mg, 0,13 mmol) em DCM (2 mL) a 0 °C foi adicionado HCl 4 M em dioxano (0,10 mL, 0,41 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi basificado com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (2 mL). A solução resultante aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 5 mL). As camadas orgânicas com-

binadas foram lavadas com solução de salmoura (10 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (40 mg, 0,118 mmol, 86 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,71-6,64 (m, 1 H), 5,87-5,82 (m, 2 H), 5,80-5,74 (m, 1 H), 5,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,68 (br. s., 2 H), 2,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 6 H), 1,58-1,48 (m, 6 H), 1,07-0,99 (m, 2 H), 0,89-0,82 (m, 2H). MS (ESI) 339 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 65C. Preparação de N-(3-(((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)metanossulfonamida



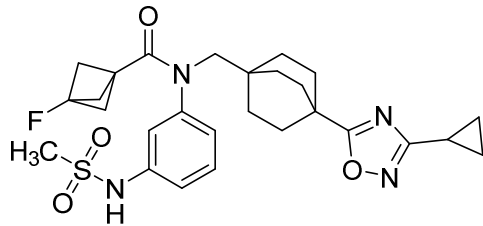
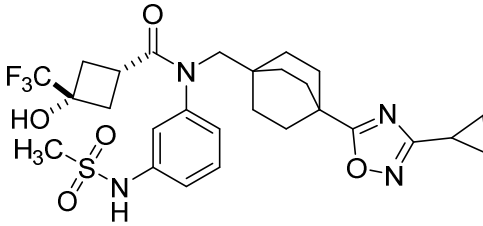
[00323] A uma solução agitada do Intermediário 65B (60 mg, 0,17 mmol) em DCM (2 mL) a 0 °C foi adicionado TEA (0,08 mL, 0,53 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (30 mg, 0,26 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (5 mL), lavada com água (5 mL), solução de salmoura (5 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (100 mg, cru) como um sólido marrom. MS (ESI) 417 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 65. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)ciclobutano-1-carboxamida

[00324] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 65C quando apropriado (17 mg, 0,03 mmol, 68 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1 H), 7,46-7,37

(m, 1 H), 7,22-7,08 (m, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,91-2,83 (m, 1 H), 2,79-2,63 (m, 2 H), 2,45-2,35 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,84-1,68 (m, 6 H), 1,48-1,27 (m, 6 H), 1,07-0,97 (m, 2 H), 0,86-0,80 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1279. MS (ESI) 535 (M+H).

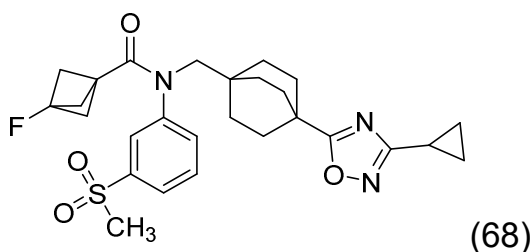
[00325] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 65C e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
66	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	529	4000
67	 (1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	583	4000
66	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1 H), 7,46-7,38 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,18-7,09 (m, 2 H), 3,60-3,44 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,88 (br s, 6 H), 1,81-1,73 (m, 6 H), 1,46-1,37 (m, 6 H), 1,05-0,98 (m, 2 H), 0,87-0,80 (m, 2H)		

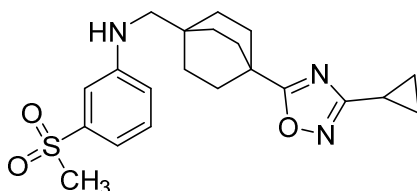
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
67	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1 H), 7,45-7,36 (m, 1 H), 7,21-7,04 (m, 3 H), 6,56 (s, 1 H), 3,66-3,50 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,74 -2,65 (m, 1 H), 2,37-2,28 (m, 2 H), 2,18-2,02 (m, 3 H), 1,86-1,69 (m, 6 H), 1,45-1,32 (m, 6 H), 1,05-0,97 (m, 2 H), 0,87-0,79 (m, 2H)		

EXEMPLO 68

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 68A. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(metilsulfonil)anilina



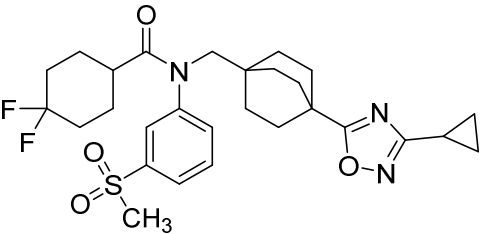
[00326] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 52C e 3-(metilsulfonil)anilina quando apropriado (110 mg, 0,25 mmol, 63 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,09 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,87 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,11-2,03 (m, 1 H), 1,90-1,84 (m, 6 H), 1,61-1,53 (m, 6 H), 1,06-1,00 (m, 2 H), 0,88-0,83 (m, 2H). MS (ESI) 402 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 68. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-

oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonyl)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00327] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 68A quando apropriado (7 mg, 0,014 mmol, 23 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,84-7,78 (m, 1 H), 7,77-7,70 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,09 -2,00 (m, 1 H), 1,85 (br s, 6 H), 1,80-1,70 (m, 6 H), 1,47-1,33 (m, 6 H), 1,06-0,98 (m, 2 H), 0,86-0,79 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1488. MS (ESI) 534 (M+H).

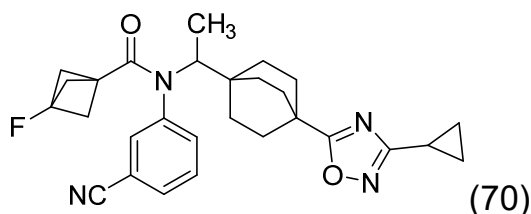
[00328] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 68A e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
69	 N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(metilsulfonyl)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida	548	4000
70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (br s, 1 H), 7,90 (br d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 7,86-7,79 (m, 1 H), 7,77-7,66 (m, 1 H), 3,69-3,57 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,32-2,24 (m, 1 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 2,00-1,84 (m, 2 H), 1,82-1,66 (m, 8 H), 1,65-1,47 (m, 4 H), 1,43-1,32 (m, 6 H), 1,05-0,97 (m, 2 H), 0,86-0,78 (m, 2H)		

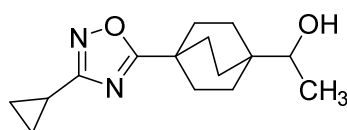
EXEMPLO 70

N-(3-cianofenil)-N-(1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

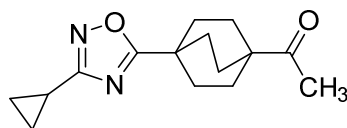


ETAPA A. Intermediário 70A. Preparação de 1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ol



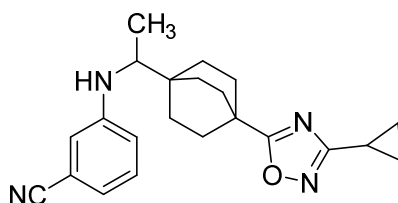
[00329] A uma solução do Intermediário 52C (1,5 g, 6,09 mmol) em tetra-hidrofurano seco (15 mL) a -78 °C foi adicionado solução de brometo de metilmagnésio 3 M em dietil éter (3 mL, 9,13 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, interrompida bruscamente com solução de NH₄Cl sat. e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (1,25 g, 4,53 mmol, 74 % de rendimento) como um óleo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,29 (d, J = 6,80 Hz, 1 H), 3,25-3,21 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,98-1,78 (m, 6 H), 1,53-1,37 (m, 6 H), 1,04-0,99 (m, 2 H), 0,94 (d, J = 8,40 Hz, 3 H), 0,87-0,85 (m, 2H).

ETAPA B. Intermediário 70B. Preparação de 1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ona



[00330] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 70A quando apropriado (1 g, 3,65 mmol, 80 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,09-2,05 (m, 4 H), 1,99-1,85 (m, 6 H), 1,76-1,71 (m, 6 H), 1,06-1,00 (m, 2 H), 0,87-0,84 (m, 2H).

ETAPA C. Intermediário 70C. Preparação de 3-((1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-13-etil)amino)benzonitrila



[00331] A uma solução agitada do Intermediário 70B (198 mg, 0,762 mmol) em metanol (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 3-aminobenzonitrila (90 mg, 0,76 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. Trietilsilano (177 mg, 1,524 mmol) e cloreto de índio (III) (16,85 mg, 0,076 mmol) foram adicionados à reação. A mistura de reação resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 mL). A solução orgânica foi lavada com água (10 mL), seguido por solução de salmoura (10 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (110 mg, 0,30 mmol, 40 % de rendimento) como um sólido marrom. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,17 (m, 1 H), 6,96-6,82 (m, 3 H), 3,25 (d, J = 6,6 Hz, 1 H),

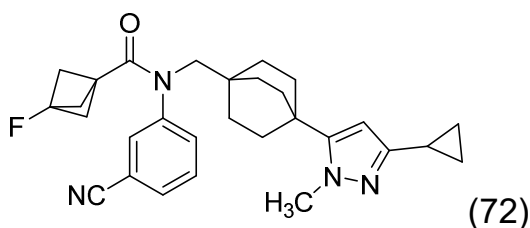
2,09-20,05 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 1,92-1,71 (m, 6 H), 1,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,04 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 2 H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,85 (dd, $J = 4,8, 2,5$ Hz, 2H). MS (ESI) 363 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 70. Preparação de N-(3-cianofenil)-N-(1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

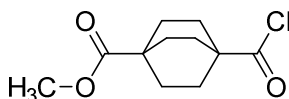
[00332] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 70C quando apropriado (0,5 mg, 1,0 μ mol, 1 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97-7,85 (m, 2 H), 7,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 3,18 (br d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,80-4,70 (m, 1 H), 2,10-2,03 (m, 1 H), 1,88-1,66 (m, 12 H), 1,58 -1,40 (m, 6 H), 1,06-0,91 (m, 5 H), 0,88-0,80 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 475 (M+H).

EXEMPLO 72

N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



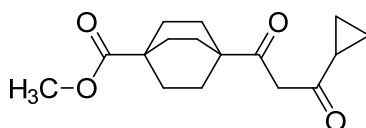
ETAPA A. Intermediário 72A. Preparação de metil 4-(clorocarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00333] A solução de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (2 g) em SOCl_2 (15 mL) foi aquecida em refluxo durante 2 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC (pequena quantidade de mistura de reação foi interrompida bruscamente com MeOH e checada por TLC). Depois da TLC mostrado a conclusão da

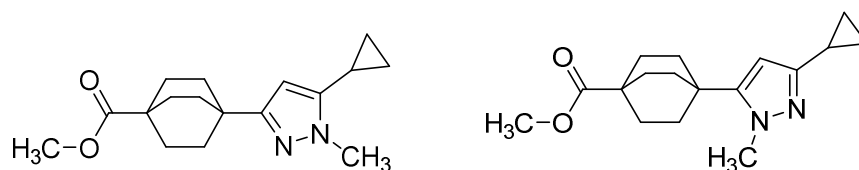
reação, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi codestilado duas vezes com DCM e secados em vácuo para proporcionar o composto título (1,8 g, 7,80 mmol) como um sólido esbranquiçado que foi levado para a próxima etapa sem outra purificação.

ETAPA B. Intermediário 72B. Preparação de metil 4-(3-ciclopropil-3-oxopropanoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



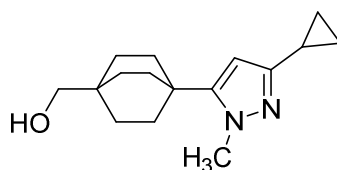
[00334] A uma solução agitada de LiHMDS 1M em THF(9,10 mL, 9,10 mmol) a -78 °C foi adicionado 1-ciclopropiletan-1-ona (0,38 g, 4,55 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 45 min a -78 °C. Uma solução do Intermediário 72A (1 g, 4,33 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionada a uma mistura de reação a -78 °C e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi permitida aquecer a 0 °C, interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (10 mL) e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (800 mg, 2,73 mmol, 63 % de rendimento) como um líquido oleoso. MS (ESI) 279 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 72C1 e 72C2. Preparação de metil 4-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato e metil 4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



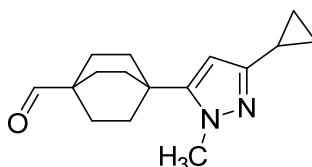
[00335] A uma solução agitada do Intermediário 72B (800 mg, 2,87 mmol) em metanol (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado sulfato de metilhidrazina (1 g, 7,19 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (30 mL) e extraído com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura (20 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 24 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título como uma mistura de regioisômeros. Os regioisômeros foram separados por HPLC prep. para oferecer o isômero de primeira eluição (RT = 4,31 min, pico 1) Intermediário 72C1 (270 mg, 0,89 mmol, 30 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,65 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 1,69-1,81 (m, 13 H), 0,88-0,91 (m, 2 H), 0,52-0,57 (m, 2H), e o isômero de segunda eluição (RT = 4,90 min, pico 2) Intermediário 72C2 (320 mg, 1,054 mmol, 37 % de rendimento), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,67 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 1,75-1,83 (m, 12 H), 1,69-1,74 (m, 1 H), 0,73-0,78 (m, 2 H), 0,56-0,57 (m, 2H). MS (ESI) 289 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 72D. Preparação de (4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



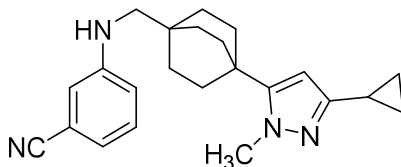
[00336] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 72C2 quando apropriado (120 mg, 0,44 mmol, 42 % de rendimento) como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,65 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,05 (s, 2 H), 1,68-1,79 (m, 7 H), 1,35-1,44 (m, 6 H), 0,72-0,78 (m, 2 H), 0,50-0,56 (m, 2H).

ETAPA E. Intermediário 72E. Preparação de 4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00337] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 72D quando apropriado (90 mg, 0,35 mmol, 76 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 1,68-1,79 (m, 7 H), 1,55-1,61 (m, 6 H), 0,73-0,79 (m, 2 H), 0,53-0,58 (m, 2H).

ETAPA F. Intermediário 72F. Preparação de 3-(((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



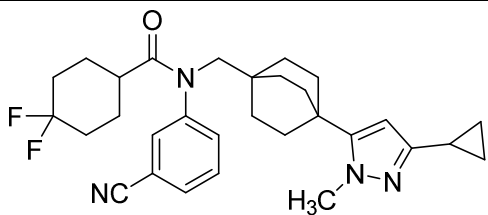
[00338] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 72E e 3-aminobenzonitrila quando apropriado (70 mg, 0,184 mmol, 79 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,24-7,17 (m, 1 H), 6,97-6,89 (m, 2 H), 6,87-6,81 (m, 1 H), 6,01 (t, J = 5,8 Hz, 1

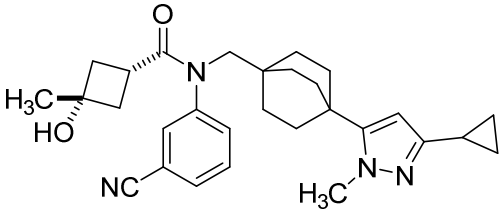
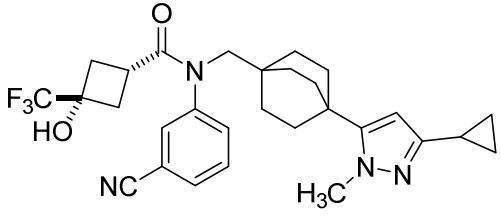
H), 3,76 (s, 3 H), 2,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,86-1,76 (m, 6 H), 1,72 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1 H), 1,59-1,49 (m, 6 H), 0,80-0,72 (m, 2 H), 0,58-0,52 (m, 2H). MS (ESI) 361 (M+H).

ETAPA G. Exemplo 72. Preparação de N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00339] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 72F quando apropriado (12 mg, 0,025 mmol, 61 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,79 (td, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,70-7,61 (m, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 3,73 (s, 5 H), 1,96-1,77 (m, 6 H), 1,76-1,63 (m, 7 H), 1,47-1,31 (m, 6 H), 0,80-0,72 (m, 2 H), 0,59-0,50 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 993. MS (ESI) 473 (M+H).

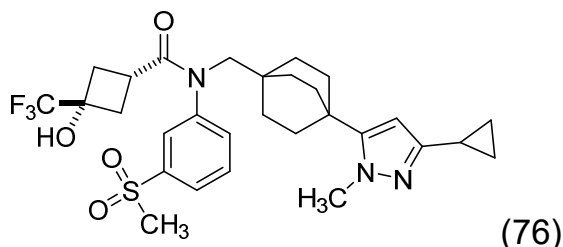
[00340] Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (etapa H) por substituição do Intermediário 72F e ácidos correspondentes quando apropriado:

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
73	 N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida	507	2131

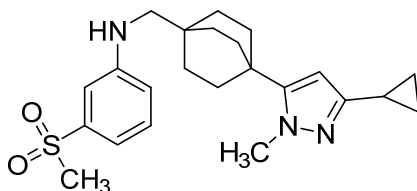
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
74	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida	473	1346
75	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	527	1376
73	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09-7,98 (m, 1 H), 7,89-7,76 (m, 2 H), 7,68-7,61 (m, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,61-3,53 (m, 2 H), 2,36-2,29 (m, 1 H), 2,03-1,87 (m, 2 H), 1,79-1,65 (m, 8 H), 1,63-1,45 (m, 4 H), 1,40-1,29 (m, 6 H), 1,26-1,20 (m, 1 H), 0,78-0,70 (m, 2 H), 0,56-0,49 (m, 2H)		
74	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (br s, 1 H), 7,78 (br dd, J = 1,7, 7,3 Hz, 1 H), 7,74-7,69 (m, 1 H), 7,65-7,57 (m, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,61-3,53 (m, 2 H), 2,14-2,02 (m, 2 H), 1,78-1,63 (m, 7 H), 1,61-1,47 (m, 2 H), 1,42-1,27 (m, 6 H), 1,25-1,11 (m, 2 H), 1,04-0,95 (m, 2 H), 0,77-0,69 (m, 2 H), 0,56-0,48 (m, 2H)		
75	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,87-7,74 (m, 2 H), 7,68-7,60 (m, 1 H), 6,55 (br s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,60 (br s, 2 H), 2,78-2,69 (m, 1 H), 2,34-2,27 (m, 2 H), 2,10-1,96 (m, 2 H), 1,77-1,56 (m, 7 H), 1,43-1,30 (m, 6 H), 0,79-0,71 (m, 2 H), 0,60-0,48 (m, 2H)		

EXEMPLO 76

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 76A. Preparação de N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(metilsulfonil)anilina



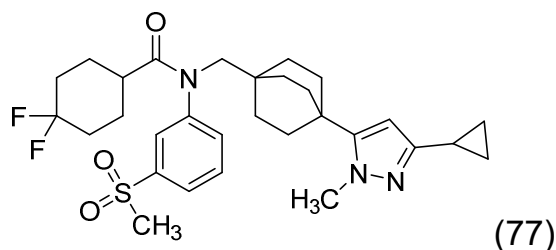
[00341] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 72E e 3-(metilsulfonil)anilina quando apropriado (20 mg, cru). MS (ESI) 414 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 76. Preparação de (1s, 3s)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

[00342] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 76A quando apropriado (17 mg, 0,03 mmol, 59 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83-7,77 (m, 1 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,68-3,59 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,38-2,26 (m, 2 H), 2,10-1,98 (m, 2 H), 1,79-1,60 (m, 7 H), 1,45-1,29 (m, 6 H), 0,78-0,70 (m, 2 H), 0,57-0,48 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 580 (M+H).

EXEMPLO 77

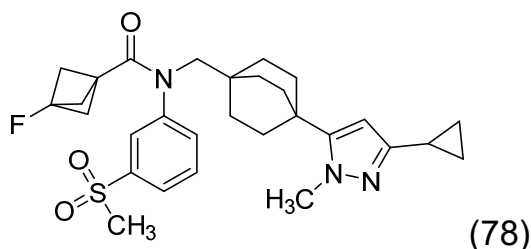
N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida



[00343] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 76A quando apropriado (4 mg, 7,15 μ mol, 15 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02-7,94 (m, 1 H), 7,92-7,86 (m, 1 H), 7,85-7,79 (m, 1 H), 7,77-7,68 (m, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,61 (br s, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,58-2,53 (m, 5 H), 2,31-2,23 (m, 1 H), 2,03-1,89 (m, 2 H), 1,78-1,44 (m, 8 H), 1,36 (br dd, J = 7,2, 8,4 Hz, 6 H), 0,79-0,68 (m, 2 H), 0,58-0,48 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 560 (M+H).

EXEMPLO 78

N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

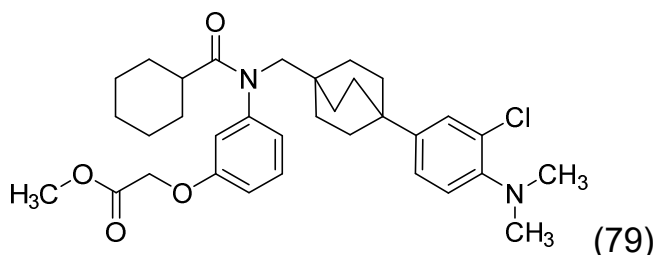


[00344] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 76A quando apropriado (11 mg, 0,019 mmol, 40 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02-7,88 (m, 2 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,63-3,48 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,94-1,79 (m, 6 H), 1,77-1,63 (m, 7 H), 1,47-1,34 (m, 6 H), 0,77-0,69 (m, 2 H), 0,57-0,49 (m, 2H). FXR

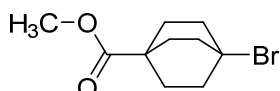
EC₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 526 (M+H).

EXEMPLO 79

Metil 2-(3-(N-((4-(3-cloro-4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenóxi)acetato

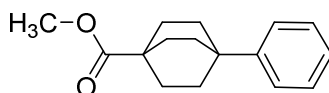


ETAPA A. Intermediário 79A. Preparação de metil 4-bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00345] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (1 g, 4,71 mmol) em CH₂Br₂ (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado óxido mercúrico (1,73 g, 8,01 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C e Br₂ (0,36 mL, 7,07 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de reação e a agitação continuou durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de almofada Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (1 g, 4,05 mmol, 86 % de rendimento). Este composto foi levado para a próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,56 (s, 3 H), 2,25-2,15 (m, 6 H), 1,94-1,85 (m, 6H).

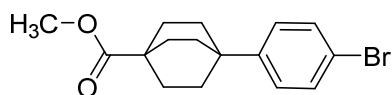
ETAPA B. Intermediário 79B. Preparação de metil 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00346] Benzeno (12 mL, 142 mmol) foi resfriado a -10 °C e cloreto de alumínio (2,70 g, 20,23 mmol) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi agitada durante 5 min a -10 °C, e a solução do

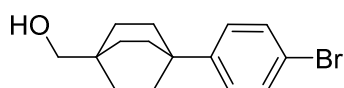
Intermediário 79A (1 g, 4,0 mmol) em benzeno (12 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi vertida em gelo moído e diluída com água (50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 mL), secada em MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,82 g, 2,10 mmol, 52 % de rendimento). Este composto foi levado para a próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (300 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,34-7,30 (m, 4 H), 7,21 (dt, J = 5,8, 2,6 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,99-1,84 (m, 12H). MS (ESI) 445 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 79C. Preparação de metil 4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00347] Uma solução do Intermediário 79B (0,8 g, 3,27 mmol) e tri-fluoro acetato de prata (0,86 g, 3,93 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de Br_2 (0,17 mL, 3,27 mmol) em CHCl_3 (40 mL) foi adicionado a uma mistura de reação e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de almofada Celite, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com n-hexano e secado em vácuo para proporcionar o composto título (0,74 g, 1,58 mmol, 48 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 1,99-1,78 (m, 12H). MS (ESI) 323 (M+H).

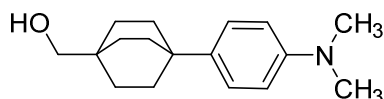
ETAPA D. Intermediário 79D. Preparação de (4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00348] Uma solução do Intermediário 79C (0,65 g, 2,011 mmol) em DCM (5 mL) foi resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e DIBAL-H (4,0 mL, 4,02 mmol) foi

adicionado a uma mistura de reação. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi vertida em gelo moído e diluída com água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 40 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,59 g, 1,9 mmol, 99 % de rendimento.). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 4,35 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 3,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 1,78-1,66 (m, 6 H), 1,51-1,39 (m, 6H).

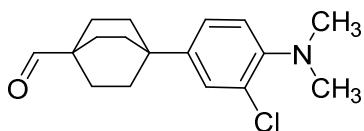
ETAPA E. Intermediário 79E. Preparação de (4-(4-(dimetilamino) fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00349] A uma solução agitada do Intermediário 79D (200 mg, 0,677 mmol) em tolueno (5 mL) em temperatura ambiente foram adicionados dimetilamina (10 mL, 10,16 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenila (28 mg, 0,068 mmol) e *terc*-butóxido de sódio (195 mg, 2,032 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e recarregada com argônio três vezes e Pd₂(dba)₃ (31,0 mg, 0,034 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação, e o frasco foi selado (Frasco de liberação de pressão). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C e agitada durante 4 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e extraído com acetato de etila (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, fil-

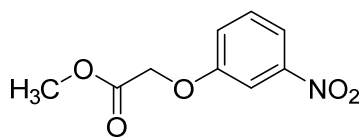
tradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 20 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (130 mg, 0,501 mmol, 74 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (dd, J = 2,00, 6,80 Hz, 2 H), 6,64 (dd, J = 2,00, 6,80 Hz, 2 H), 4,31 (t, J = 5,60 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 5,60 Hz, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 1,66-1,72 (m, 6 H), 1,40-1,43 (m, 6H).

ETAPA F. Intermediário 79F. Preparação de 4-(3-cloro-4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



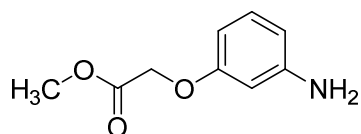
[00350] A uma solução agitada de cloreto de oxalila (0,053 mL, 0,601 mmol) em DCM anidroso (1,5 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de DMSO (0,10 mL, 1,50 mmol) em DCM anidroso (1,5 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 15 min. Uma solução do Intermediário 79E (0,13 g, 0,50 mmol) em DCM (2,5 mL) foi adicionada a uma mistura de reação durante um período de 10 min. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 3 h. TEA (0,42 mL, 3,01 mmol) foi adicionado à reação e continuou agitando durante outros 5 min. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (10 mL), lavada com água (2 x 20 mL), solução de salmoura (2 x 10 mL), secada em sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,11 g, 0,28 mmol, 57 % de rendimento) como um líquido gomoso incolor. MS (ESI) 292 (M+H).

ETAPA G. Intermediário 79G. Preparação de metil 2-(3-nitrofenóxi)acetato



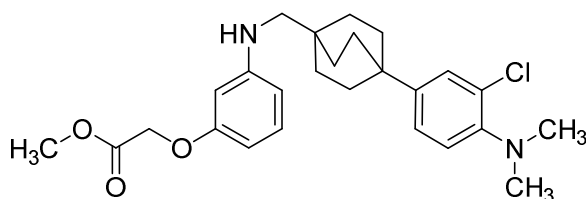
[00351] A uma solução agitada de 3-nitrofenol (2 g, 14,38 mmol) em acetona (40 mL) em temperatura ambiente foi adicionado K_2CO_3 (3,97 g, 28,8 mmol) seguido por metil 2-bromoacetato (3,30 g, 21,57 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e agitada durante 7 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada através de almofada Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 20 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (3 g, 14,21 mmol, 99 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 229 (M+18, aduzido de NH_3).

ETAPA H. Intermediário 79H. Preparação de metil 2-(3-aminofenóxi)acetato



[00352] A solução agitada do Intermediário 79G (1 g, 4,74 mmol) em metanol (15 mL) foi desgaseificada e recarregada com argônio e Pd/C 10 % (150 mg, 0,141 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante a noite sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão, 1 atm). A mistura de reação foi filtrada através de almofada Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,8 g, 4,42 mmol, 93 % de rendimento) como um líquido gomoso incolor. MS (ESI) 189 (M+H).

ETAPA I. Intermediário 79I. Preparação de metil 2-(3-(((4-(3-cloro-4-(dimetilamino) fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenóxi)acetato



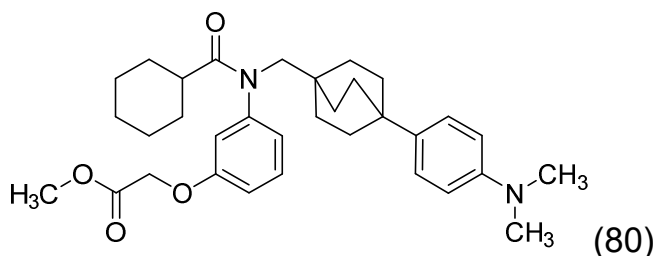
[00353] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 79D e Intermediário 79H. (120 mg, 0,20 mmol, 59 % de rendimento) como um líquido amarelo. MS (ESI) 457 (M+H).

ETAPA J. Exemplo 79. Preparação de metil 2-(3-(N-((4-(3-cloro-4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)acetato

[00354] A uma solução agitada do Intermediário 79I (0,12 g, 0,263 mmol) em DCM (5 mL) a 0 °C foi adicionado TEA (0,146 mL, 1,050 mmol) seguido por cloreto de ciclo-hexanocarbonila (0,05 mL, 0,39 mmol). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 h, a mistura de reação foi diluída com DCM (20 mL). A solução orgânica foi lavada com água (10 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: acetonitrila; Gradiente: 10-45 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de vazão: 15 mL/min. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para obter o composto título (23 mg, 0,04 mmol, 15 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,19-7,11 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,00-6,83 (m, 3 H), 4,86 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 2,71 - 2,61 (m, 6 H), 1,73-1,54 (m, 10 H), 1,49 (br. s., 1 H), 1,43-1,18 (m, 8 H), 1,09 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 0,90 (d, J = 13,1 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1,044. MS (ESI) 567 (M+H).

EXEMPLO 80

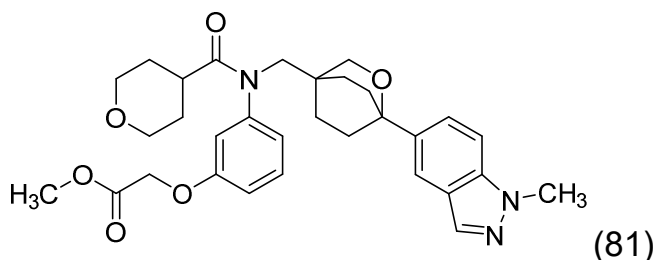
Metil 2-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenóxi)acetato



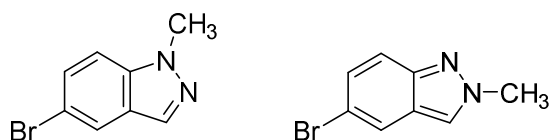
[00355] Uma solução agitada do Exemplo 79 (30 mg, 0,053 mmol) em metanol (10 mL) foi desgaseificada e recarregada com nitrogênio e Pd/C 10 % (10 mg, 0,094 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante a noite sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão, 1 atm). A mistura de reação foi filtrada através de almofada Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa usando as seguintes condições: (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: acetonitrila; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de vazão: 20 mL/min). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (6 mg, 0,011 mmol, 21 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,00-6,80 (m, 3 H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,53 (s, 2 H), 2,87-2,77 (m, 6 H), 2,23 (br. s., 1H), 1,71-1,54 (m, 10 H), 1,49 (br. s., 1 H), 1,43-1,19 (m, 8 H), 1,15-1,02 (m, 1 H), 0,90 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) 1,597; MS (ESI) 533 (M+H).

EXEMPLO 81

Metil 2-(3-(N-((1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamido)fenóxi)acetato

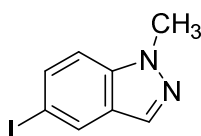


ETAPA A. Intermediário 81A1 & 81A2. Preparação de (5-bromo-1-metil-1H-indazol & 5-bromo-2-metil-2H-indazol



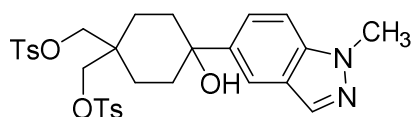
[00356] A uma solução agitada de 5-bromo-1H-indazol (2 g, 10,15 mmol) em DMSO (20 mL) em temperatura ambiente foi adicionado iodeto de metila (0,82 mL, 13,20 mmol) seguido por carbonato de potássio (7,0 g, 50,8 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL), e a solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 40 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o Intermediário 81A1 (1,2 g, 5,40 mmol, 53 % de rendimento) como um sólido branco e Intermediário 81A2 (0,6 g, 2,70 mmol, 27 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. O composto requerido foi confirmado nos estudos NOE. MS (ESI) 213(M+H).

ETAPA B. Intermediário 81B. Preparação de 5-iodo-1-metil-1H-indazol



[00357] A uma solução do Intermediário 81A1 (1 g, 4,74 mmol) em

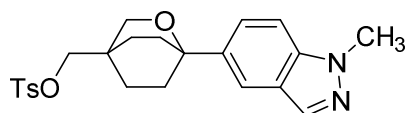
1,4-dioxano (5 mL) em temperatura ambiente foram adicionados iodeto de sódio (1,42 g, 9,48 mmol), iodeto de cobre(I) (0,05 g, 0,237 mmol) e (1r,2r)-N,N'-dimetil-1,2-ciclo-hexanodiamina (0,07 g, 0,474 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi aquecida a 110 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com água (30 mL). A solução aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (1 g, 3,60 mmol, 76 % de rendimento) como um sólido cristalino esbranquiçado. MS (ESI) 259 (M+H). ETAPA C. Intermediário 81C. Preparação de (4-hidróxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)ciclo-hexano-1,1-diil)bis(metileno)bis(4-metilbenzenossulfonato)



[00358] A solução agitada do Intermediário 81B (0,3 g, 1,163 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi resfriada a -78 °C e *n*-BuLi (0,93 mL, 2,33 mmol) em hexano foi adicionado gota a gota a uma mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h. Uma solução de (4-oxociclo-hexano-1,1-diil)bis(metileno)bis(4-metilbenzenossulfonato) (veja, *ACS Med. Chem. Lett.*, 5(5), 609-614; 2014) (0,70 g, 1,511 mmol) em 2 mL de THF seco foi adicionada à reação. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio saturada aq. (10 mL), e a solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas

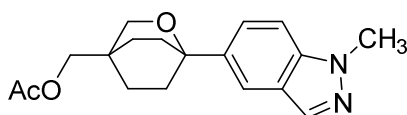
combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 100 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,25 g, 0,4 mmol, 34 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 599 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 81D. Preparação de (1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil 4-metilbenzenossulfonato



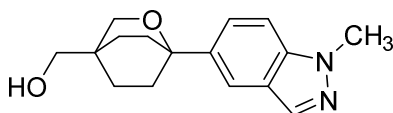
[00359] A uma solução agitada do Intermediário 81C (0,25 g, 0,418 mmol) em 1,2-dimetoxietano anidro (10 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,050 g, 1,253 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min., e em seguida aquecida em refluxo durante 12 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio saturada aq. (5 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,18 g, 0,401 mmol, 96 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 427 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 81E. Preparação de (1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil acetato



[00360] A uma solução do Intermediário 81D (2,5 g, 5,86 mmol) em DMF (30 mL) em um tubo de pressão foi adicionado acetato de sódio (2,88 g, 35,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com água (50 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,6 g, 1,813 mmol, 31 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 315 (M+H).

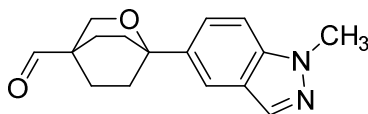
ETAPA F. Intermediário 81F. Preparação de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metanol



[00361] A uma solução agitada do Intermediário 81E (0,6 g, 1,909 mmol) em metanol (10 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (1,32 g, 9,54 mmol) em água (15 mL). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com água (15 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,45 g, 1,57 mmol, 82 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 273 (M+H).

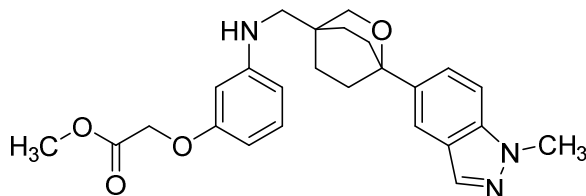
ETAPA G. Intermediário 81G. Preparação de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metanol

il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carbaldeído



[00362] A uma solução agitada do Intermediário 81F (0,4 g, 1,47 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0 °C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,748 g, 1,76 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (30 mL), e a solução orgânica foi lavada com água (10 mL), e solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,4 g, 1,40 mmol, 96 % de rendimento) como um semissólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,57-7,53 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 2,01-1,85 (m, 6H).

ETAPA H. Intermediário 81H. Preparação de metil 2-(3-(((1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil)amino)fenóxi)acetato



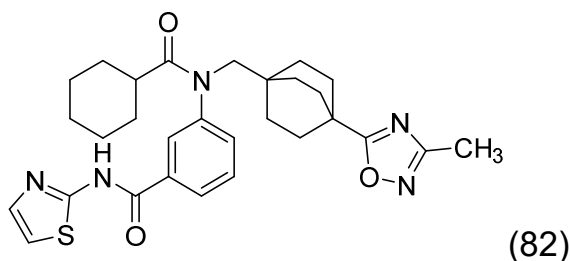
[00363] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 81G e Intermediário 79H quando apropriado (0,19 g, 0,41 mmol, 56 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI) 436 (M+H).

ETAPA I. Exemplo 81. Preparação de metil 2-(3-(N-((1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamido)fenóxi)acetato

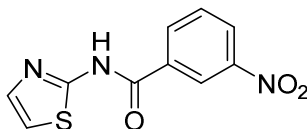
[00364] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 79 (etapa J) por substituição do Intermediário 81H e ácido correspondente quando apropriado (8 mg, 0,013 mmol, 22 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ7,94 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,44-7,30(m, 2 H), 7,10-6,98 (m, 2 H), 6,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 3,70-3,64 (m, 6 H), 3,59 (s, 2 H), 3,02 (t, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,11-1,95 (m, 2 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,70-1,49 (m, 6 H), 1,44 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) 4355; MS (ESI) 548 (M+H).

EXEMPLO 82

3-(N-((4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)-N-(tiazol-2-il)benzamida



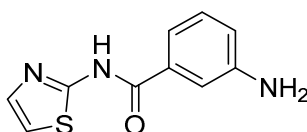
ETAPA A. Intermediário 82A. Preparação de 3-nitro-N-(tiazol-2-il)benzamida



[00365] A uma solução agitada de tiazol-2-amina (0,27 g, 2,69 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0 °C foi adicionado TEA (1,12 mL, 8,08 mmol) seguido por cloreto de 3-nitrobenzoíla (0,5 g, 2,69 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

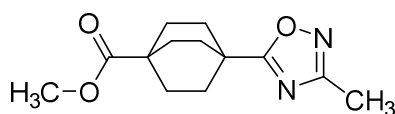
reduzida, e o resíduo foi diluído com EtOAc (30 mL). A solução orgânica foi lavada com água (20 mL), solução de salmoura (10 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (0,35 g, 1,334 mmol, 49 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 250 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 82B. Preparação de 3-amino-N-(tiazol-2-il)benzamida



[00366] A uma solução agitada do Intermediário 82A (0,35 g, 1,40 mmol) em etanol (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de estanho(II) (1,06 g, 5,62 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi dissolvido em EtOAc (20 mL), e a solução resultante foi lavada com solução de NaHCO₃ 10 % aq. (10 mL), e solução de salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 60 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,15 g, 0,616 mmol, 43 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 220 (M+H).

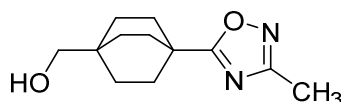
ETAPA C. Intermediário 82C. Preparação de metil 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00367] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (2 g, 9,42 mmol) em

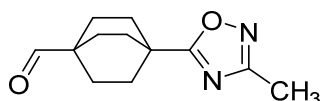
DMF (20 mL) em temperatura ambiente foram adicionados (E)-N'-hidroxiacetimidamida (1,4 g, 18,85 mmol), BOP (4,17 g, 9,42 mmol) e TEA (4 mL, 28,3 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e aquecida a 110 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 40 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,6 g, 2,27 mmol, 24 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,60 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,95-1,86 (m, 6 H), 1,86-1,78 (m, 6H).

ETAPA D. Intermediário 82D. Preparação de metil 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



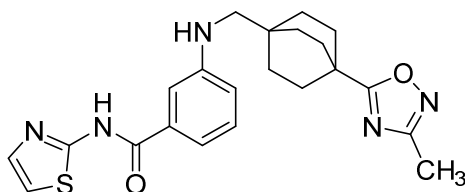
[00368] A uma solução agitada do Intermediário 82C (0,6 g, 2,397 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) a -78 °C foi adicionado DIBAL-H (6 mL, 5,99 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, interrompida bruscamente com solução de HCl 1,5 N aq. (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, con-

centradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,58 g, 2,35 mmol, 98 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,41 (br. s., 1 H), 3,08 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,90-1,80 (m, 6 H), 1,50-1,40 (m, 6H). ETAPA E. Intermediário 82E. Preparação de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00369] A uma solução agitada do Intermediário 82D (0,58 g, 2,61 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0 °C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (2,2 g, 5,22 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 1 h. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente, diluída com DCM (20 mL) e filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (2 x 20 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (0,46 g, 1,98 mmol, 76 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,96-1,84 (m, 6 H), 1,73-1,66 (m, 6H).

ETAPA C. Intermediário 82C. Preparação de 3-(((4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-N-(tiazol-2-il)benzamida



[00370] O composto título foi preparado de acordo com o método

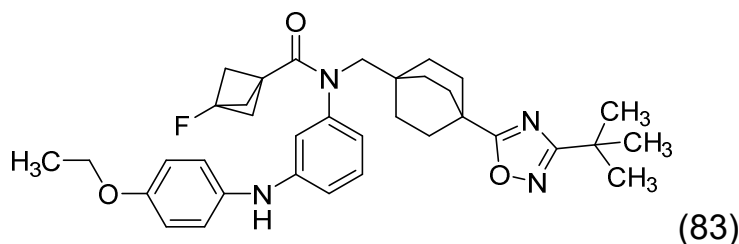
descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 82B e Intermediário 82E quando apropriado (40 mg, 0,09 mmol, 39 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI) 424 (M+H).

ETAPA D. Exemplo 82. Preparação de 3-(N-((4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)-N-(tiazol-2-il)benzamida

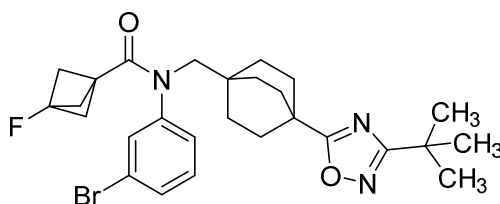
[00371] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 79 (etapa J) por substituição do Intermediário 82C e cloreto de ciclo-hexanocarbonila. (32 mg, 0,06 mmol, 72 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,73-7,66 (m, 1 H), 7,66-7,51 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 3,67 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,21 (br. s., 1 H), 1,88-1,73 (m, 6 H), 1,61 (br. s., 4 H), 1,49 (br. s., 1 H), 1,46-1,27 (m, 8 H), 1,10 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 0,90 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 3011; MS (ESI) 534 (M+H).

EXEMPLO 83

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 83A: Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00372] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 33E e (Z)-N'-hidroxipivalimidamida quando apropriado (200 mg, 0,377 mmol, 68 % de rendimento) como um sólido marrom gomoso. MS (ESI) 530 (M+H).

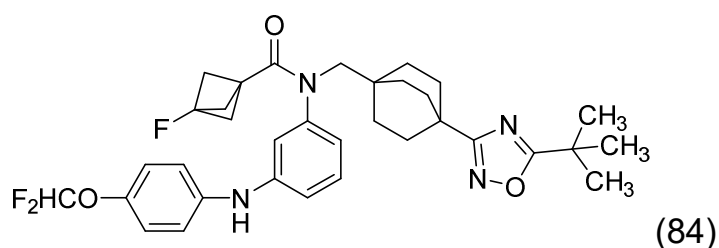
ETAPA B. Exemplo 83: Preparação de N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00373] A uma solução agitada do Intermediário 83A (30 mg, 0,057 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) em temperatura ambiente foram adicionados 4-etoxianilina (8 mg, 0,057 mmol), carbonato de cézio (46 mg, 0,141 mmol) e Xantphos (4 mg, 5,66 µmol). A mistura de reação foi degaseificada e recarregada com argônio três vezes e bis(dibenzilidenoacetona)paládio (2 mg, 2,83 µmol) foi adicionado. O frasco de reação foi selado. A mistura de reação foi aquecida a 110 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 0 minuto a 40 % de B, 40-84 % de B durante 20 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais de MS. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para obter o composto título (12 mg, 0,019 mmol, 34 % de rendi-

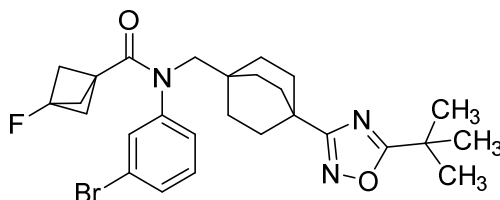
mento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96-6,80 (m, 3 H), 6,79-6,70 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,49 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 1,90 (s, 6 H), 1,87-1,67 (m, 6 H), 1,55-1,37 (m, 6 H), 1,35-1,17 (m, 12H); FXR EC_{50} (nM) = 1131; MS (ESI) 587 (M+H).

EXEMPLO 84

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 84A: Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



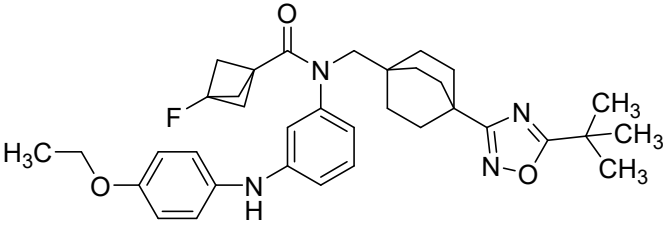
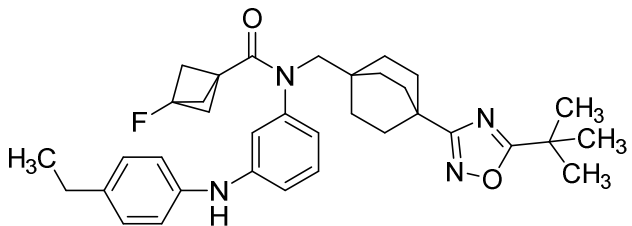
[00374] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 33H e ácido correspondente quando apropriado (190 mg, 0,358 mmol, 83 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI) 530 (M+H).

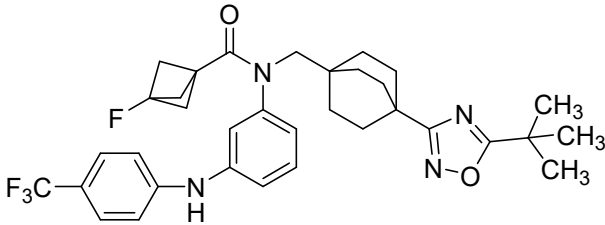
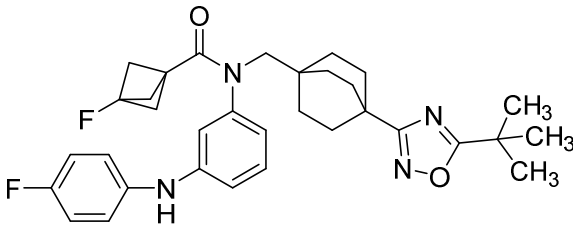
ETAPA B. Intermediário 84B: Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00375] O composto título foi sintetizado de acordo com o método

descrito para a síntese do Exemplo 83 (etapa B) por substituição do Intermediário 84A e 4-(difluorometóxi)anilina quando apropriado (0,4 mg, 0,61 μ mol, 2 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1 H), 7,34-6,86 (m, 8 H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,63-3,40 (m, 2 H), 1,91 (br. s., 6 H), 1,82-1,70 (m, 6 H), 1,55-1,39 (m, 6 H), 1,34 (s, 9H); FXR EC_{50} (nM) = 84; MS (ESI) 609 (M+H).

[00376] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 83 por substituição do Intermediário 84A, e as Aril/hetero aril aminas correspondentes quando apropriado.

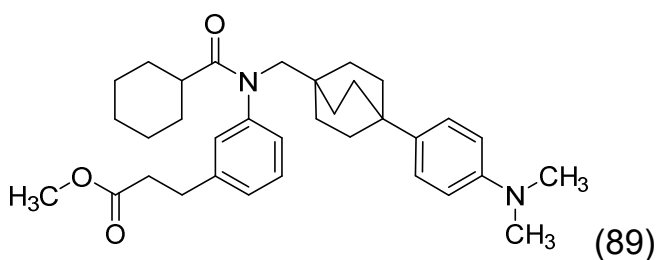
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
85	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	587	608
86	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((4-etilfenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	571	519

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
87	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-((4-(trifluorometil)fenil)amino)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	611	2000
88	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-((4-fluorofenil)amino)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	561	179
85	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01 (s, 1 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12-6,99 (m, 2 H), 6,96- 6,82 (m, 3 H), 6,76 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,71-6,61 (m, 1 H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2H), 2,03-1,81 (m, 6 H), 1,81-1,62 (m, 6 H), 1,54-1,38 (m, 6 H), 1,37-1,27 (m, 12H),		
86	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,18-7,09 (m, 2 H), 7,08-6,93 (m, 3 H), 6,89 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 2,60-2,53 (m, 2 H), 1,90 (br. s., 6 H), 1,82-1,59 (m, 6 H), 1,58-1,38 (m, 6 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H)		
87	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,44-7,31 (m, 1 H), 7,24- 7,11 (m, 3 H), 7,09 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 18,8 Hz, 2 H), 1,92 (br.s., 6 H), 1,83-1,54 (m, 6 H), 1,54-1,39 (m, 6 H), 1,39-1,25 (m, 9H)		

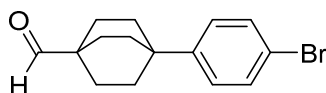
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
88	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (s, 1 H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,19-7,07 (m, 4 H), 7,01(dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 6,87 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1 H), 3,50 (d, J=13,9 Hz, 2 H), 1,91 (br. s., 6 H), 1,82-1,65 (m, 6 H), 1,56-1,38 (m, 6 H), 1,38-1,25 (m, 9H)		

EXEMPLO 89

Metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenil)propanoato



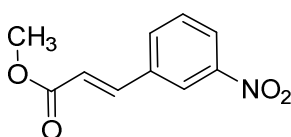
ETAPA A. Intermediário 89A. Preparação de 4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00377] A uma solução agitada de cloreto de oxalila (0,12 mL, 1,219 mmol) em DCM anidroso (3 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de DMSO (0,21 mL, 3,05 mmol) em DCM anidroso (2,5 mL) gota a gota sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 15 min. Uma solução do Intermediário 79D (0,3 g, 1,016 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada à mistura de reação acima durante um período de 10 min. A mistura de reação também foi agitada a -78 °C durante 3 h. Et₃N (0,85 mL, 6,10 mmol) foi adicionado à reação e continuou agitando durante outros 5 min. a -78 °C. A mistura de reação foi permitida aquecer a 0 °C e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (10 mL) e vertida em gelo moído. A cama-

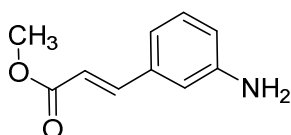
da orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (220 mg, 0,75 mmol, 74 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,53 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 1,95-1,73 (m, 12H).

ETAPA B. Intermediário 89B. Preparação de metil (E)-3-(3-nitrofenil)acrilato



[00378] A uma solução agitada de metil 2-(dimetoxifosforil)acetato (1,3 mL, 7,94 mmol) em água (6 mL) em temperatura ambiente foi adicionado K_2CO_3 (1,82 g, 13,23 mmol) seguido por 3-nitrobenzaldeído (1 g, 6,62 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (1g, 4,83 mmol, 73 % de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,27-8,18 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,71 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H).

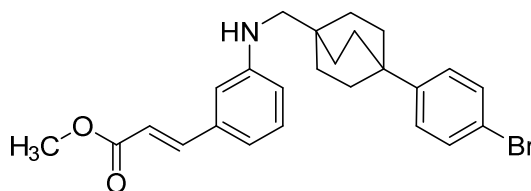
ETAPA C. Intermediário 89C. Preparação de metil (E)-3-(3-aminofenil)acrilato



[00379] A uma solução agitada do Intermediário 89B (1,300 g, 6,27 mmol) em água (15 mL) em temperatura ambiente foi adicionado di-hidrato de cloreto de estanho(II) (8,50 g, 37,6 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 3 h. A mistura de reação foi permitida

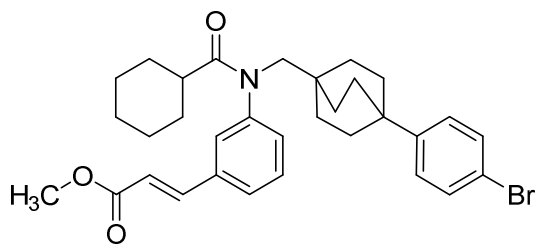
aquecer em temperatura ambiente. O volume de reação foi reduzido pela metade sob pressão reduzida, e a solução restante foi vertida em gelo moído. A solução aquosa foi neutralizada (pH ~ 7) usando solução de Na₂CO₃ saturada aq. e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (1 g, 3,84 mmol, 61 % de rendimento) como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,12-7,01 (m, 1 H), 6,87-6,77 (m, 2 H), 6,67-6,59 (m, 1 H), 6,41 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,71 (s, 3H). MS (ESI) 178 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 89D. Preparação de metil (E)-3-(3-(((4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)acrilato



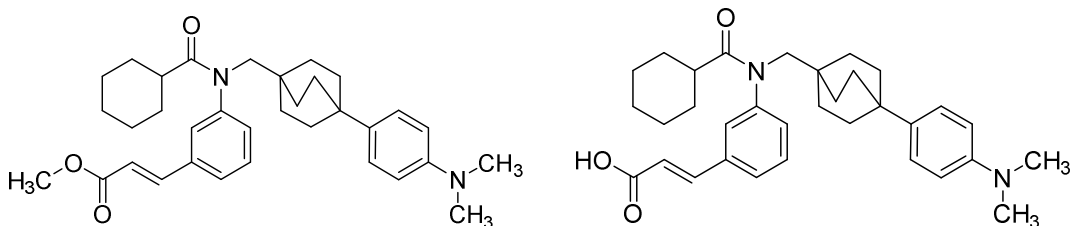
[00380] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 89C e Intermediário 89A quando apropriado (100 mg, 0,178 mmol, 35 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,00 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,00 Hz, 2 H), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,85-6,79 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,60-5,54 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 1,80-1,72 (m, 6 H), 1,63-1,53 (m, 6H). MS (ESI) 455 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 89E. Preparação de metil (E)-3-(3-(N-(((4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)acrilato



[00381] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 79 (etapa J) por substituição do Intermediário 89D e ácido correspondente quando apropriado (120 mg, 0,172 mmol, 78 % de rendimento). MS (ESI) 564 (M+H).

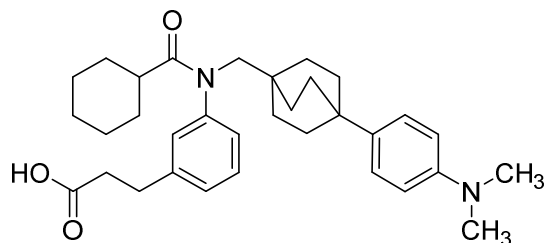
ETAPA F. Intermediário 89F1 e 89F2. Preparação de metil (E)-3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)acrilato & ácido (E)-3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)acrílico



[00382] A uma solução agitada do Intermediário 89E (100 mg, 0,177 mmol) em tolueno (5 mL) em temperatura ambiente foram adicionados dimetilamina (0,09 mL, 1,771 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila (8 mg, 0,018 mmol) e terc-butóxido de sódio (50 mg, 0,53 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e recarregada com argônio três vezes e Pd₂(dba)₃ (8 mg, 8,86 µmol) foi adicionado a uma mistura de reação, e o frasco foi selado (Frasco de liberação de pressão). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de HPLC preparativa usando as seguintes condições: (Coluna: águas XBridge C18, 19 x

150 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: acetonitrila; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de vazão: 15 mL/min). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (Intermediário 89F1) (9 mg, 0,016 mmol, 9 % de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1 H), 7,75-7,66 (m, 2 H), 7,53-7,37 (m, 2 H), 7,10-7,00 (m, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,76 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 6,65-6,58 (m, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,58 (br. s., 2 H), 2,81 (s, 6 H), 1,66-1,53 (m, 12 H), 1,42-1,28 (m, 8 H), 0,86 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). FXR EC_{50} (nM) 78; MS (ESI) 529 (M+H). Intermediário 89F2 (3 mg, 4,98 µmol, 3 % de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (br. s., 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68-7,62 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 6,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 3,58 (br. s., 2 H), 2,81 (s, 6 H), 2,20 (br. s., 1 H), 1,65-1,54 (m, 8 H), 1,49 (d, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 1,41-1,33 (m, 7 H), 1,32 (br. s., 1 H), 1,24 (s, 1 H), 1,08 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 0,94-0,79 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) 1517, MS (ESI) 515 (M+H).

ETAPA G. Intermediário 89G. Preparação de ácido 3-(3-(N-((4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)propiónico



[00383] Uma solução do Intermediário 89F2 (50 mg, 0,097 mmol) em MeOH (3 mL) em temperatura ambiente foi desgaseificada e recarregada com nitrogênio três vezes. À reação acima, Pd-C 10 % (20 mg, 0,019 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante a noite sob hidrogênio (1 atm, balão). A mistura de reação foi filtrada

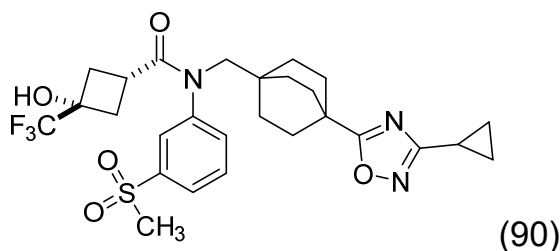
através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o produto cru (35 mg). MS (ESI) 517 (M+H).

ETAPA H. Exemplo 89. Preparação de metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclohexanocarboxamido)fenil)propionato

[00384] A uma solução agitada do Intermediário 89G (35 mg, 0,068 mmol) em DCM (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado (trimetilsilil)diazometano (0,07 mL, 0,135 mmol, 2 M solução em hexano) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi interrompida bruscamente por adição de ácido acético (0,5 mL). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa usando as seguintes condições: (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: acetonitrila; Gradiente: 10-45 % de B durante 20 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de vazão: 15 mL/min). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (3 mg, 4,33 µmol, 6 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,25-7,13 (m, 3 H), 7,11-7,03 (m, 2 H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,53 (s, 2 H), 2,93-2,86 (m, 2 H), 2,82 (s, 6 H), 2,71-2,62 (m, 3 H), 2,19 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 1,71-1,53 (m, 10 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,42-1,20 (m, 8 H), 1,08 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 0,95-0,78 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) 1118; MS (ESI) 531 (M+H).

EXEMPLO 90

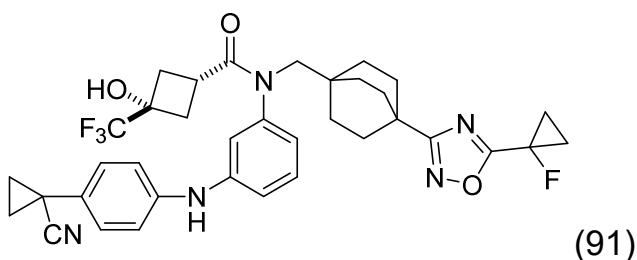
(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



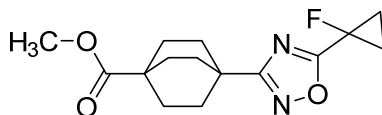
[00385] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 68A e ácido correspondente quando apropriado (2 mg, 3,45 μmol , 6 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97-7,92 (m, 1 H), 7,89-7,85 (m, 1 H), 7,82-7,77 (m, 1 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 6,57-6,52 (m, 1 H), 3,67-3,63 (m, 2 H), 3,26 (s, 1 H), 2,09-1,99 (m, 2 H), 1,80-1,69 (m, 2 H), 1,42-1,34 (m, 6 H), 1,24 (s, 9 H), 1,05-0,97 (m, 2 H), 0,89-0,79 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 568 (M+H).

EXEMPLO 91

(1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

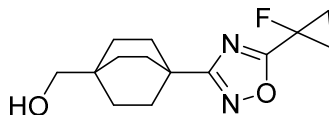


ETAPA A. Intermediário 91A. Preparação de metil 4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



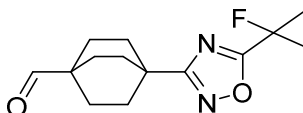
[00386] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 1C e ácido correspondente quando apropriado (2,4 g, 8,07 mmol, 91 % de rendimento). MS (ESI) 295 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 91B. Preparação de 4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



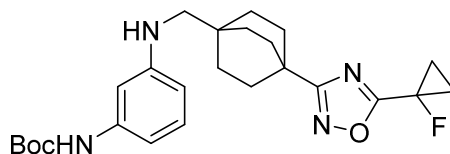
[00387] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 91A e ácido correspondente quando apropriado (1,6 g, 6,01 mmol, 80 % de rendimento). MS (ESI) 267 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 91C. Preparação de 4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



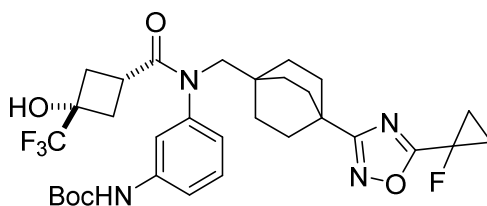
[00388] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 91B quando apropriado (1,6 g, 6,05 mmol, 77 % de rendimento) MS (ESI) 265 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 91D. Preparação de terc-butil (3-(((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



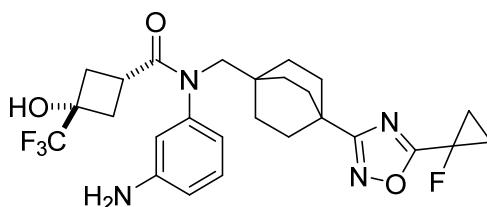
[00389] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 91C e terc-butil (3-aminofenil)carbamato quando apropriado (350 mg, 0,767 mmol, 68 % de rendimento). MS (ESI) 457 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 91E. Preparação de terc-butil (3-((1S,3S)-N-(((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)fenil)carbamato



[00390] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 91D e ácido correspondente quando apropriado (240 mg, 0,366 mmol, 84 % de rendimento). MS (ESI) 623 (M+H).

ETAPA F. Intermediário 91F. Preparação de (1S,3S)-N-(3-aminofenil)-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



[00391] A uma solução agitada do Intermediário 91E (125 mg, 0,201 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi adicionado HCl 4M em 1,4 dioxano (2,00 mL, 8,00 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com acetato de etila (15 mL). A solução resultante foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (10 mL) seguido por solução de salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (95 mg, 0,178 mmol, 89 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 523 (M+H).

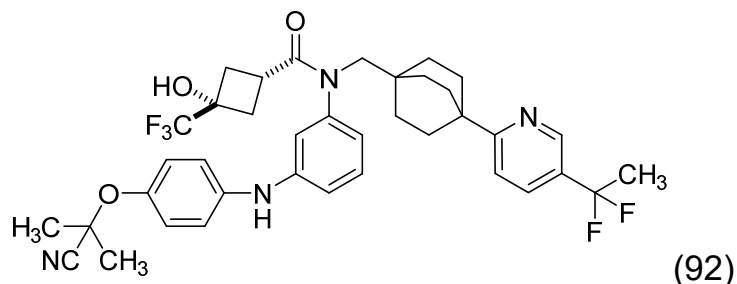
ETAPA G. Exemplo 91. Preparação de (1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

[00392] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermedi-

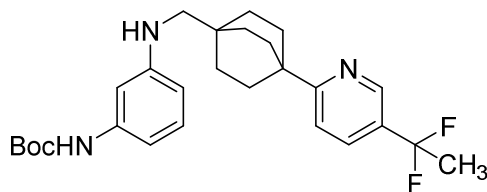
ário 91F e haleto de arila correspondente quando apropriado (6,2 mg, 8,87 μmol , 16 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 7,33-7,18 (m, 3 H), 7,09-6,90 (m, 4 H), 6,82 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,68-3,46 (m, 2 H), 2,87 -2,73 (m, 1 H), 2,41-2,27 (m, 2 H), 2,22-2,05 (m, 2 H), 1,86-1,59 (m, 10 H), 1,53-1,31 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 2191. MS (ESI) 664 (M+H).

EXEMPLO 92

(1S,3S)-N-(3-(((4-((2-cianopropan-2-il)óxi)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

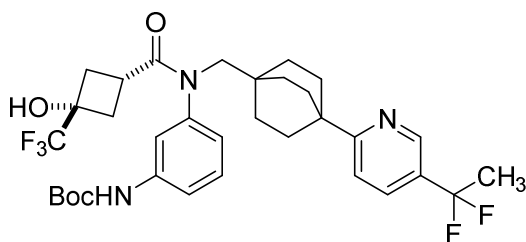


ETAPA A. Intermediário 92A. Preparação de terc-butil (3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



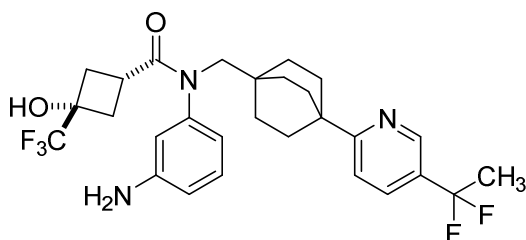
[00393] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 48D e terc-butil (3-aminofenil)carbamato quando apropriado (400 mg, 0,831 mmol, 77 % de rendimento). MS (ESI) 471 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 92B. Preparação de terc-butil (3-((1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)fenil)carbamato



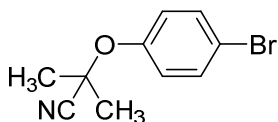
[00394] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 92A e ácido correspondente quando apropriado (250 mg, 0,369 mmol, 87 % de rendimento). MS (ESI) 637 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 92C. Preparação de (1S,3S)-N-(3-aminofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



[00395] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 91F por substituição do Intermediário 92B quando apropriado (100 mg, 0,180 mmol, 96 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 537 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 92D. Preparação de 2-(4-bromofenóxi)-2-metilpropanonitrila



[00396] A uma solução agitada de ácido 2-(4-bromofenóxi)-2-metilpropanoico (2,0 g, 7,72 mmol) e cloreto de amônio (2,064 g, 38,6 mmol) em DCM (20 mL) em temperatura ambiente foi adicionado BOP (5,12 g, 11,58 mmol). A mistura de reação foi resfriada (0-5 °C) e TEA (3,23 mL, 23,16 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mis-

tura de reação foi em seguida diluída com água (20 mL), e a solução aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em piridina (20 mL), e a solução foi resfriada a 0 °C. À mistura de reação acima foi adicionado anidrido trifluoroacético (2,432 g, 11,58 mmol), e a mistura de reação foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aquoso 1,5 N (2 x 50 mL), seguido por solução de salmoura saturada (2 x 20 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 80 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (750 mg, 3,12 mmol, 41 % de rendimento) como um óleo marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59-7,57 (m, 2 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 1,69 (s, 6H).

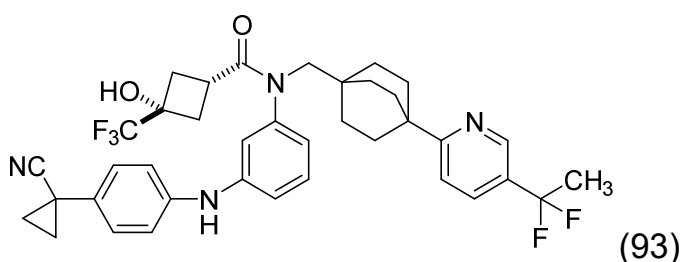
ETAPA E. Exemplo 92. Preparação de (1S,3S)-N-(3-((4-((2-cianopropan-2-il)óxi)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

[00397] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermediário 92C e Intermediário 92D quando apropriado (11,8 mg, 0,015 mmol, 28 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,08 (s, 4 H), 7,02-6,97 (m, 1 H), 6,92 (s, 1

H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,81 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 2,41-2,27 (m, 2 H), 2,22-2,11 (m, 2 H), 1,99 (t, $J = 19,1$ Hz, 3 H), 1,84-1,74 (m, 6 H), 1,67 (s, 6 H), 1,51-1,40 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 2035. MS (ESI) 697 (M+H).

EXEMPLO 93

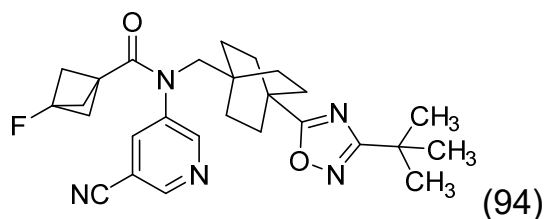
(1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



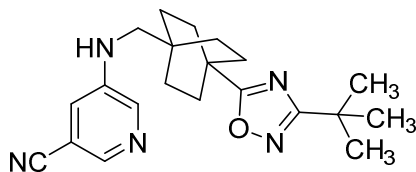
[00398] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermediário 92C e haleto de arila correspondente quando apropriado (8,1 mg, 0,011 mmol, 20 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,86 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,01 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,60 (br s, 2 H), 2,87-2,75 (m, 1 H), 2,40-2,28 (m, 2 H), 2,21-2,10 (m, 2 H), 1,99 (t, $J = 19,1$ Hz, 3 H), 1,85-1,71 (m, 6 H), 1,70-1,64 (m, 2 H), 1,52-1,35 (m, 8H). FXR EC₅₀ (nM) = 1419. MS (ESI) 679 (M+H).

EXEMPLO 94

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(5-cianopiridin-3-il)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 94A. Preparação de 5-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)nicotinonitrila



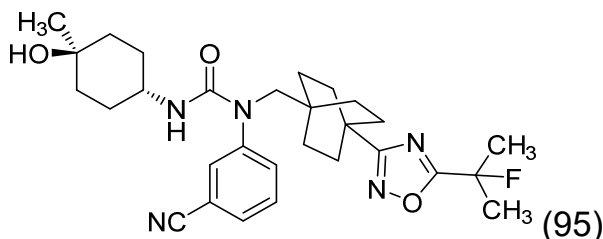
[00399] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e 5-aminonicotinonitrila comercialmente disponível quando apropriado (200 mg, 0,547 mmol, 33 % de rendimento). MS (ESI) 366 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 94. Preparação de N-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(5-cianopiridin-3-il)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

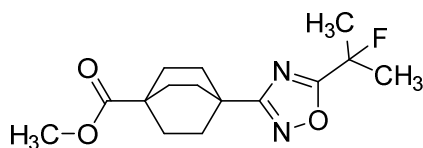
[00400] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa H) por substituição do Intermediário 94A quando apropriado (2 mg, 4,09 μ mol, 3 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,58 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 3,77-3,42 (m, 2 H), 2,01-1,66 (m, 12 H), 1,47-1,33 (m, 6 H), 1,27 (s, 9H) . FXR EC_{50} (nM) = 1319. MS (ESI) 478 (M+H).

EXEMPLO 95

1-(3-cianofenil)-1-(((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclohexil)ureia

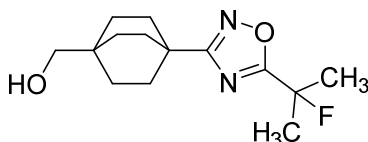


ETAPA A. Intermediário 95A. Preparação de metil 4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



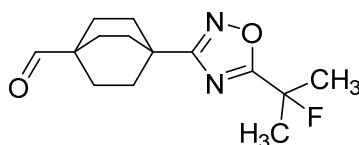
[00401] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 1C e ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico comercialmente disponível quando apropriado (8,2g, 27,7 mmol, 63 % de rendimento) sólido gomoso incolor. MS (ESI) 297 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 95B. Preparação de 4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



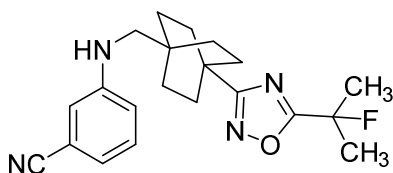
[00402] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 95A quando apropriado (6,5 g, 24,22 mmol, 96 % de rendimento) como um líquido incolor. MS (ESI) 269 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 95C. Preparação de 4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00403] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 95B quando apropriado (1,9 g, 7,13 mmol, 64 % de rendimento) como um sólido gomoso branco incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50-9,40 (m, 1 H), 1,97-1,50 (m, 18H).

ETAPA D. Intermediário 95D. Preparação de 3-(((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



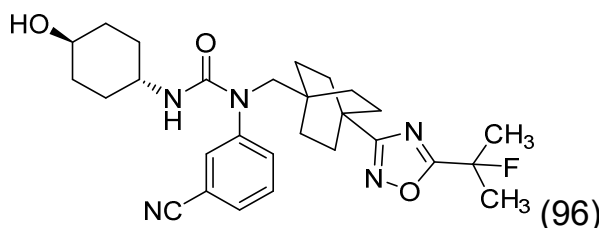
[00404] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 95C e 3-aminobenzonitrila comercialmente disponível quando apropriado (75 mg, 0,204 mmol, 72 % de rendimento). MS (ESI) 369 (M+H).

ETAPA E. Exemplo 95. Preparação de 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia

[00405] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 95D e trans-4-Amino-1-metilciclo-hexanol comercialmente disponível quando apropriado (15,8 mg, 0,030 mmol, 45 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1 H), 7,70-7,62 (m, 2 H), 7,59-7,49 (m, 1 H), 5,65-5,56 (m, 1 H), 4,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,50 -3,39 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,77-1,67 (m, 9 H), 1,64-1,53 (m, 2 H), 1,47-1,18 (m, 12 H), 1,07 (s, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 181. MS (ESI) 524 (M+H).

EXEMPLO 96

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxíciclo-hexil)ureia

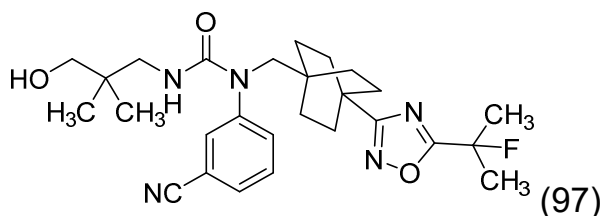


[00406] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 95D e (1R,4R)-4-aminociclo-hexan-1-ol comercialmente

disponível quando apropriado (16,9 mg, 0,033 mmol, 15 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 1 H), 7,70-7,62 (m, 2 H), 7,59-7,49 (m, 1 H), 5,65-5,56 (m, 1 H), 4,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,50 -3,39 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,77-1,67 (m, 9 H), 1,64-1,53 (m, 2 H), 1,47-1,18 (m, 12 H), 1,07 (s, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 181. MS (ESI) 524 (M+H).

EXEMPLO 97

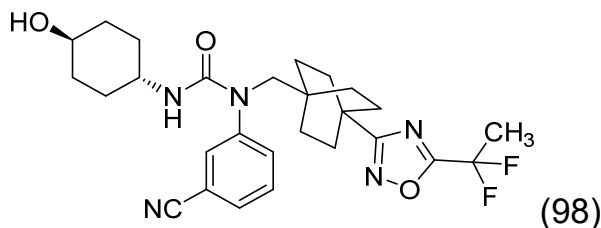
1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia



[00407] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 95D e 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol comercialmente disponível quando apropriado (18,4 mg, 0,037 mmol, 55 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (br d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,74-7,67 (m, 2 H), 7,63-7,56 (m, 1 H), 5,92 (br s, 1 H), 4,59-4,53 (m, 2 H), 3,57 (s, 3H), 3,04 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,89 (br d, J = 5,4 Hz, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 1,78-1,68 (m, 6 H), 1,42-1,33 (m, 6 H), 0,73 (s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 1003. MS (ESI) 498 (M+H).

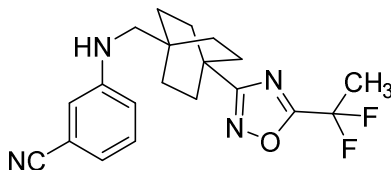
EXEMPLO 98

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia



ETAPA A. Intermediário 98A. Preparação de 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-

1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



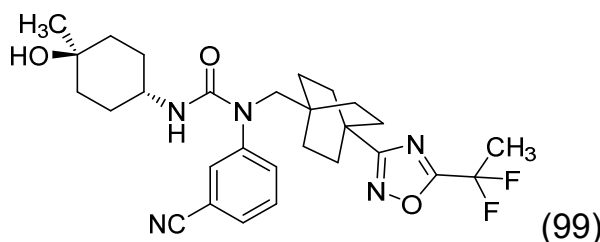
[00408] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-aminobenzonitrila comercialmente disponível quando apropriado (75 mg, 0,201 mmol, 73 % de rendimento). MS (ESI) 373 (M+H).

ETAPA B. EXEMPLO 98. Preparação de 1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia

[00409] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 98A e (1R,4R)-4-aminociclo-hexan-1-ol comercialmente disponível quando apropriado (25 mg, 0,049 mmol, 23 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,58-7,47 (m, 1 H), 5,68-5,61 (m, 1 H), 4,52-4,39 (m, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,40-3,27 (m, 2H, merged com água), 2,13 (t, J = 19,7 Hz, 3H), 1,81-1,64 (m, 10 H), 1,38 (br dd, J = 6,4, 9,3 Hz, 6 H), 1,26-1,09 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 230. MS (ESI) 514 (M+H).

EXEMPLO 99

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia

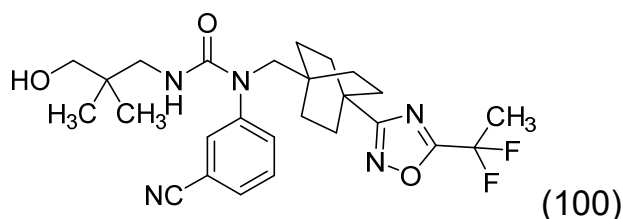


[00410] O composto título foi preparado de acordo com o método

descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 98A e trans-4-Amino-1-metilciclo-hexanol comercialmente disponível quando apropriado (19,1 mg, 0,036 mmol, 53 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (s, 1 H), 7,68-7,62 (m, 2 H), 7,61-7,51 (m, 1 H), 5,62 (br d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,51-3,40 (m, 1 H), 2,13 (t, J = 19,6 Hz, 3 H), 1,82-1,67 (m, 6 H), 1,65-1,53 (m, 2 H), 1,47-1,21 (m, 12 H), 1,07 (s, 3H) FXR EC_{50} (nM) = 391. MS (ESI) 528 (M+H).

EXEMPLO 100

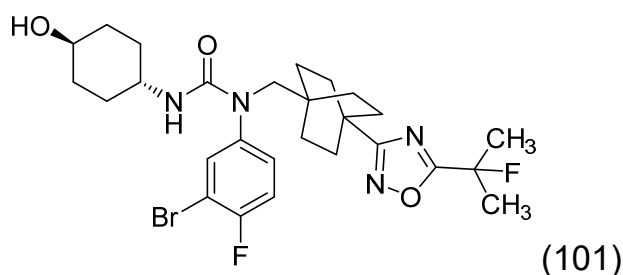
1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia



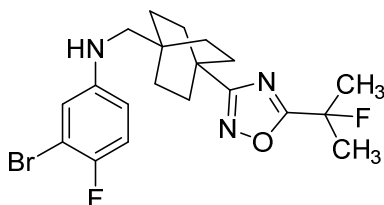
[00411] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 98A e 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol comercialmente disponível quando apropriado (25,4 mg, 0,050 mmol, 74 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (s, 1 H), 7,70 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,64-7,54 (m, 1 H), 5,92 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,64-3,51 (m, 2 H), 3,04 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,89 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,84-1,71 (m, 6 H), 1,47-1,30 (m, 6 H), 0,73 (s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 1479. MS (ESI) 502 (M+H).

EXEMPLO 101

1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxíciclo-hexil)ureia



ETAPA A. Intermediário 101A. Preparação de 3-bromo-4-fluoro-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



[00412] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 95C e 3-bromo-4-fluoroanilina comercialmente disponível quando apropriado (170 mg, 0,386 mmol, 59 % de rendimento). MS (ESI) 440 (M+H).

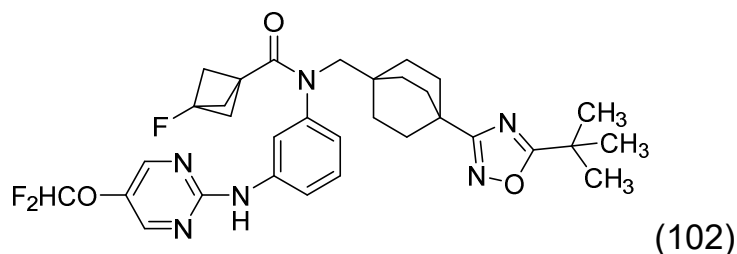
ETAPA B. Exemplo 101. 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxíciclo-hexil)ureia

[00413] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 (Etapa B) por substituição do Intermediário 101A e (1R,4R)-4-aminociclo-hexan-1-ol comercialmente disponível quando apropriado (13,2 mg, 0,022 mmol, 23 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (dd, J = 1,8, 6,2 Hz, 1 H), 7,44-7,24 (m, 2 H), 5,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 3,43 -3,36 (m, 1 H), 3,29-3,20 (m, 1 H), 1,86-1,60 (m, 16 H), 1,47-1,31 (m, 6 H), 1,27-1,10 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1520. MS (ESI) 581 (M+H).

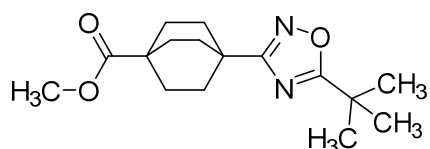
EXEMPLO 102

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-

(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

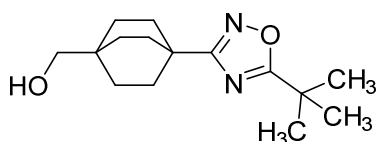


ETAPA A. Intermediário 102A. Preparação de metil 4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



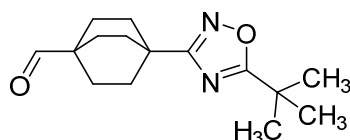
[00414] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 1C e ácido correspondente quando apropriado (650 mg, 2,22 mmol, 95 % de rendimento) como uma massa gomosa. MS (ESI) 293 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 102B. Preparação de (4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



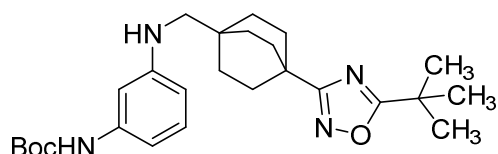
[00415] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 102A quando apropriado (500 mg, 1,89 mmol, 89 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 265 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 102C. Preparação de 4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



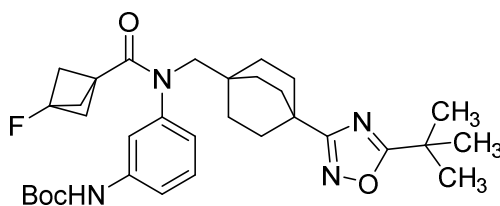
[00416] O composto título foi preparado de acordo com o método

descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 102B quando apropriado (390 mg, 1,487 mmol, 82 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 1,88-1,84 (m, 6 H), 1,70-1,66 (m, 6 H), 1,35 (s, 9H). ETAPA C. Intermediário 102C. Preparação de terc-butil (3-(((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



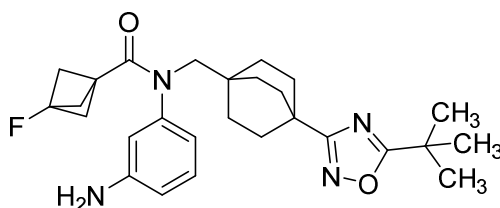
[00417] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 102C e terc-butil (3-aminofenil)carbamato quando apropriado (160 mg, 0,345 mmol, 53 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 455 (M+H).

ETAPA D. Intermediário 102D. Preparação de terc-butil (3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato



[00418] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 102C e ácido correspondente quando apropriado (120 mg, 0,184 mmol, 52 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 567 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 102E. Preparação de N-(3-aminofenil)-N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



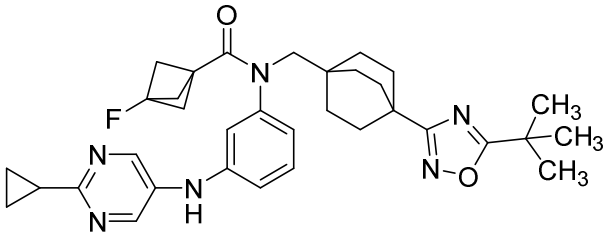
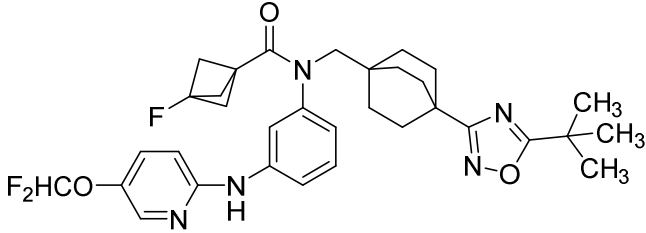
[00419] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 91F por substituição do Intermediário 102D quando apropriado (95 mg, 0,20 mmol, 95 % de rendimento) como um sólido marrom gomoso. MS (ESI) 467 (M+H).

ETAPA F. Exemplo 102. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00420] A uma solução agitada do Intermediário 102E (30 mg, 0,064 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL) em temperatura ambiente foram adicionados 2-cloro-5-(difluorometóxi)pirimidina (17,41 mg, 0,096 mmol) e terc-butóxido de sódio (18,54 mg, 0,193 mmol). A mistura de reação foi purgada com argônio durante 5 minutos e XantPhos (3,72 mg, 6,43 µmol) foi adicionado seguido por Pd₂(dba)₃ (1,849 mg, 3,21 µmol). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 0 minuto a 40 % de B, 40-76 % de B durante 15 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais de MS. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (4,4 mg, 7,21 µmol, 11

% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,43-6,92 (m, 3 H), 3,69-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,40 (m, 1 H), 1,93-1,89 (m, 6 H), 1,74 (t, J = 7,6 Hz, 6 H), 1,45 (d, J = 7,6 Hz, 6 H), 1,37-1,26 (m, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 183. MS (ESI) 611 (M+H).

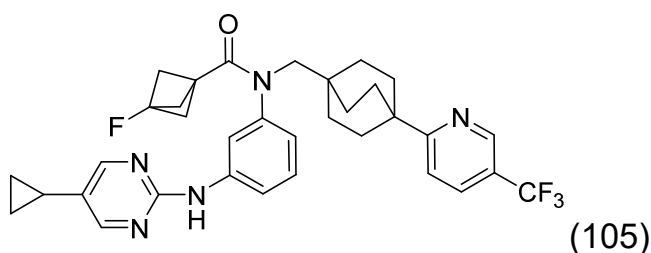
[00421] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermediário 102E, e o haleto de arila correspondente quando apropriado.

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
103	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((2-ciclopropilpirimidin-5-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	585	187
104	 N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	610	221

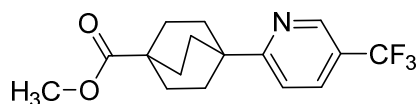
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
103	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 7,80 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,62 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,44 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 2,02-1,80 (m, 6 H), 1,74 (t, J = 7,7 Hz, 6 H), 1,56-1,37 (m, 6 H), 1,33 (s, 9 H), 0,96-0,87 (m, 2 H), 0,78-0,66 (m, 2H)		
104	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,42-7,20 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96-6,80 (m, 2 H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,51-3,41 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 1,74 (t, J = 7,9 Hz, 6 H), 1,46 (d, J = 7,3 Hz, 6 H), 1,37-1,29 (m, 9H)		

EXEMPLO 105

N-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



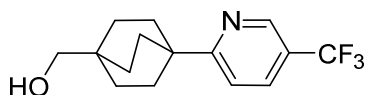
ETAPA A. Intermediário 105A. Preparação de metil 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00422] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3 g, 14,13 mmol) e 3-(trifluorometil)piridina (2,495 g, 16,96 mmol) em DCM (90 mL) e água (90 mL) em temperatura ambiente foi adicionado persulfato de amônio (3,23 g, 14,13 mmol) seguido por nitrato de prata (0,480 g, 2,83 mmol).

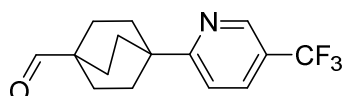
Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com DCM (25 mL) e filtrada através de celite. A camada orgânica foi separada e lavada com solução de salmoura (25 mL), secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (2,2 g, 6,95 mmol, 49 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 314 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 105B. Preparação de 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



[00423] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 105A quando apropriado (1,6 g, 5,05 mmol, 79 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 286 (M+H).

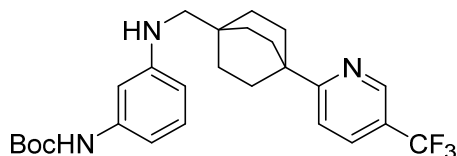
ETAPA C. Intermediário 105C. Preparação de 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00424] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 105B quando apropriado (1,2 g, 4,24 mmol, 78 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 284 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1 H), 8,89 (dd, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,18-8,07 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 1,98-1,83 (m, 6 H), 1,76-1,65 (m, 6H).

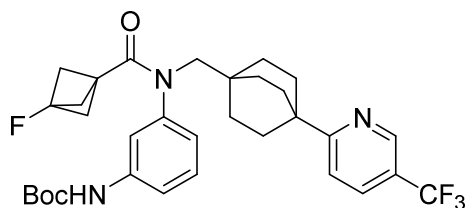
ETAPA D. Intermediário 105D. Preparação de terc-butil (3-(((4-(5-

(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)fenil)carbamato



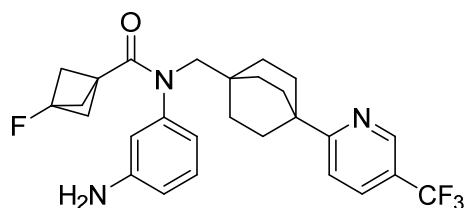
[00425] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 105C e terc-butil (3-aminofenil)carbamato quando apropriado (300 mg, 0,618 mmol, 88 % de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI) 476 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 105E. Preparação de terc-butil (3-(3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato



[00426] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 105D e ácido correspondente quando apropriado (300 mg, 0,510 mmol, 81 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 588 (M+H).

ETAPA F. Intermediário 105F. Preparação de N-(3-aminofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



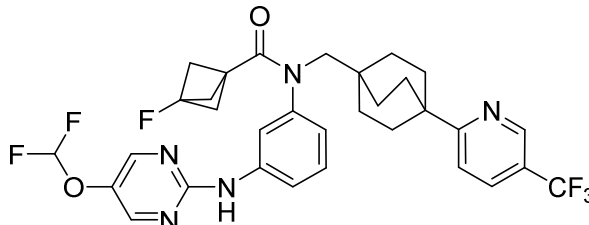
[00427] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 91F por substituição do Inter-

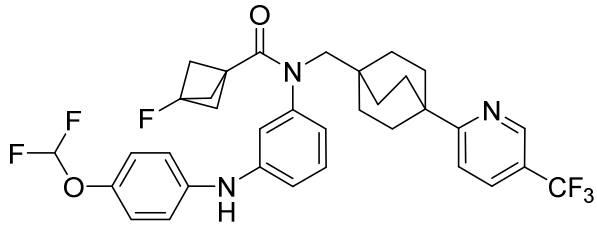
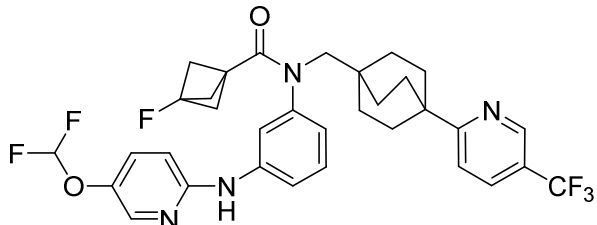
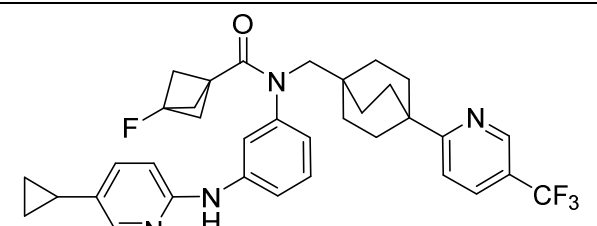
mediário 105E e ácido correspondente quando apropriado (200 mg, 0,410 mmol, 80 % de rendimento) como um sólido marrom gomoso. MS (ESI) 488 (M+H).

ETAPA G. Exemplo 105: Preparação de N-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00428] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermediário 105F quando apropriado (7,4 mg, 0,012 mmol, 20 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,07 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 3,64 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 1,95 (br. s., 3 H), 1,92 -1,69 (m, 10 H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 0,98-0,88 (m, 2 H), 0,78-0,67 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 292. MS (ESI) 606 (M+H).

[00429] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 102 por substituição do Intermediário 105F, e o haleto de arila correspondente quando apropriado.

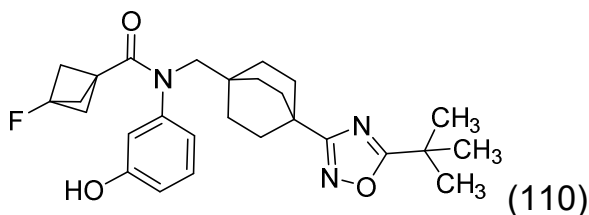
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
106	 N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	632	132

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
107	 N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	630	484
108	 N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	631	629
109	 N-(3-((5-ciclopropilpiridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	605	292
106	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 8,07 (dd, J = 8,6, 2,2Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,40-7,26 (m, 1 H), 7,16(s, 1 H), 7,07-6,92 (m, 1 H), 3,65 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,94(s, 3 H), 1,80 (t, J = 7,8 Hz, 6 H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 6H)		

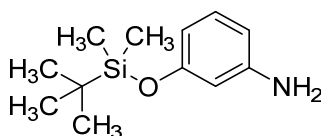
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,34-7,24 (m, 1 H), 7,21-7,07 (m, 5 H), 7,05 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,97-6,88 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,56 (br. s., 1 H), 3,51 (br. s., 1 H), 1,92 (br. s., 6 H), 1,88-1,61 (m, 6 H), 1,59-1,35 (m, 6H)		
108	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,14-7,97 (m, 2 H), 7,74 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 7,56-7,46 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,11(s, 1 H), 7,02-6,86 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,95(s, 3 H), 1,81 (t, J = 7,8 Hz, 6 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6H)		
109	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,81-7,73 (m, 1 H), 7,61-7,46 (m, 2 H), 7,36-7,19 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,46 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 1,96 (br. s., 3 H), 1,93-1,65 (m, 10 H), 1,49 (d, J = 7,6 Hz, 6 H), 0,94-0,82 (m, 2 H), 0,68-0,55 (m,2H)		

EXEMPLO 110

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-hidroxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



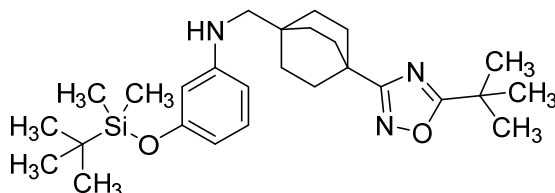
ETAPA A. Intermediário 110A. Preparação de 3-((terc-butildimetilsilil)óxi)anilina



[00430] A uma solução agitada de 3-aminofenol (2 g, 18,33 mmol) e

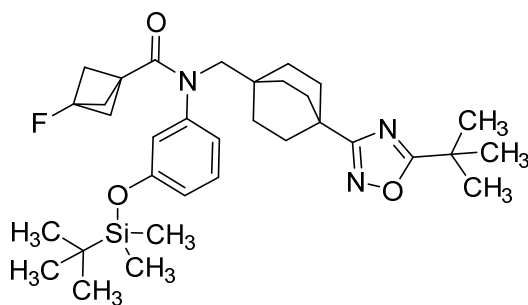
imidazol (1,560 g, 22,91 mmol) em THF (50 mL) em temperatura ambiente foi adicionado TBDMS-Cl (3,45 g, 22,91 mmol). Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL). A solução resultante foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10 % aq. (2 x 50 mL) seguido por solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar 3-((terc-butildimetilsilil)óxi)anilina (3,5 g, 15,51 mmol, 85 % de rendimento) como um óleo marrom. MS (ESI) 224 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 110B. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)anilina



[00431] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1G por substituição do Intermediário 110A e Intermediário 102C quando apropriado (170 mg, 0,362 mmol, 63 % de rendimento) como um sólido gomoso. MS (ESI) 470 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 110C. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00432] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 110B e ácido correspondente quando apropriado (170 mg, 0,280 mmol, 78 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 582 (M+H).

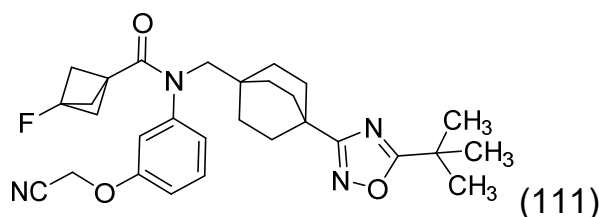
ETAPA D. Exemplo 110. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-hidroxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00433] A uma solução agitada do Intermediário 110C (170 mg, 0,292 mmol) em THF (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado TBAF (0,584 mL, 0,584 mmol). Depois de agitar durante 1 h, a mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 15 % de B, 15-57 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (120 mg, 0,257 mmol, 88 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1 H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,78 (td, J = 2,2, 8,1 Hz, 2 H), 6,73-6,67 (m, 1 H), 3,56-3,45 (m, 2 H), 1,87 (d, J = 2,4 Hz, 6 H), 1,78-1,67 (m, 6 H), 1,47-1,37 (m, 6H) 1,34 (s,9H). FXR EC₅₀ (nM) = 65. MS (ESI) 468 (M+H).

EXEMPLO 111

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(cianometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

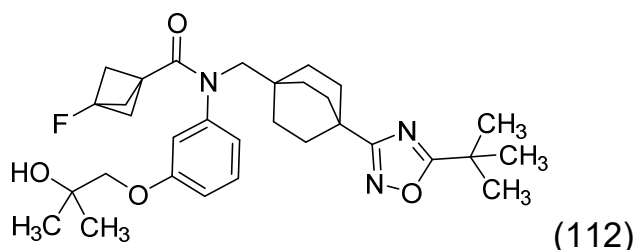


[00434] A uma solução agitada do Exemplo 110 (20 mg, 0,043 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 2-bromoacetonitrila (6,16 mg, 0,051 mmol) seguido por K₂CO₃ (14,78 mg, 0,107 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 18 % de B, 18-62 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (21,3 mg, 0,042 mmol, 97 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47-7,39 (m, 1 H), 7,18 (t, J =

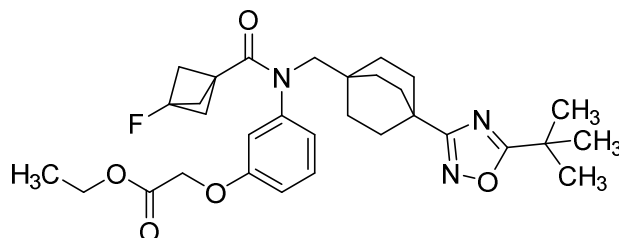
2,2 Hz, 1 H), 7,10 (td, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,61-3,47 (m, 2 H), 1,96-1,81 (m, 6 H), 1,78-1,68 (m, 6 H), 1,47-1,38 (m, 6 H), 1,33 (s, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 618. MS (ESI) 507 (M+H).

EXEMPLO 112

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 112A. Preparação de etil 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)acetato.



[00435] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 111 por substituição do Exemplo 110 e bromoacetato de etila quando apropriado (60 mg, 0,108 mmol, 75 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 554 (M+H).

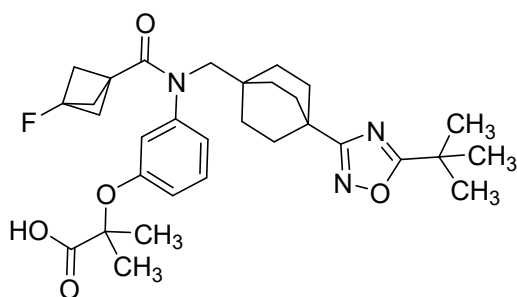
ETAPA B. Exemplo 112. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00436] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 128 por substituição do Intermediário 112A quando apropriado (6,2 mg, 0,011 mmol, 31 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39-7,29 (m, 1 H), 7,02-6,85 (m, 3 H), 4,64 (s, 1 H), 3,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 2 H), 3,66-3,57 (m, 1 H), 3,54-

3,39 (m, 1 H), 1,87 (br d, $J = 8,3$ Hz, 6 H), 1,79-1,66 (m, 6 H), 1,47-1,37 (m, 6 H), 1,33 (s, 9 H), 1,21 (s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 540 (M+H).

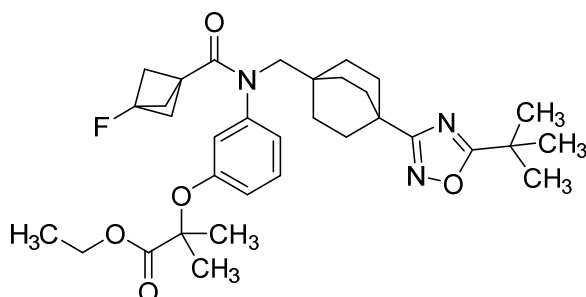
EXEMPLO 113

ácido 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)-2-metilpropanoico



(113)

ETAPA A. Intermediário 113A: Preparação de etil 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)-2-metilpropanoato



[00437] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 111 por substituição do Exemplo 110 quando apropriado (50 mg, 0,086 mmol, 67 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 582 (M+H).

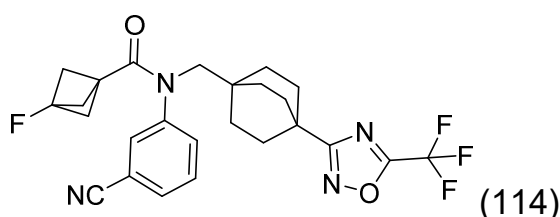
ETAPA B. Exemplo 113: Preparação de ácido 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)-2-metilpropanoico.

[00438] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 28C por substituição do Intermediário 113A quando apropriado (19,7 mg, 0,036 mmol, 83 % de

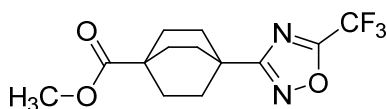
rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 6,81-6,70 (m, 1 H), 3,49 (br d, J = 3,2 Hz, 2 H), 1,93-1,79 (m, 6 H), 1,78-1,64 (m, 6 H), 1,59-1,47 (m, 6 H), 1,45-1,37 (m, 6 H), 1,34 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 554 (M+H).

EXEMPLO 114

N-(3-cianofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

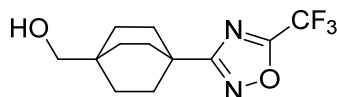


ETAPA A. Intermediário 114A: Preparação de metil 4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



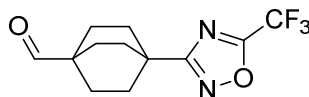
[00439] A uma solução agitada do Intermediário 1C (5,0 g, 22,10 mmol) em DMF (50 mL) a 0 °C foi adicionado piridina (8,90 mL, 110 mmol) seguido por 2,2,2-anidrido trifluoroacético (4,65 mL, 33,1 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água gelada (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar metil 4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (4,8 g, 15,78 mmol, 71 % de rendimento) como um sólido gomoso. MS (ESI) 305 (M+H).

ETAPA B: Intermediário 114B: Preparação de 4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



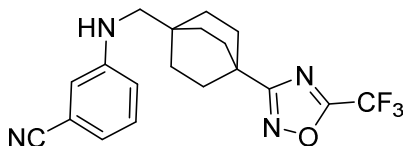
[00440] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 114A quando apropriado (2,1 g, 7,60 mmol, 48 % de rendimento) como um líquido gomoso. MS (ESI) 277 (M+H).

ETAPA C: Intermediário 114C: Preparação de 4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldeído



[00441] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 114B quando apropriado (1,3 g, 4,74 mmol, 66 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 275 (M+H).

ETAPA D: Intermediário 114D: Preparação de 3-(((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzonitrila



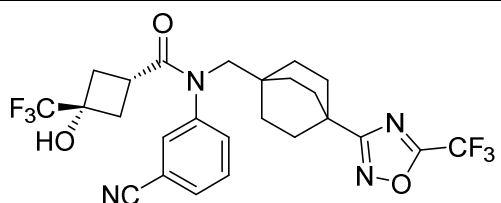
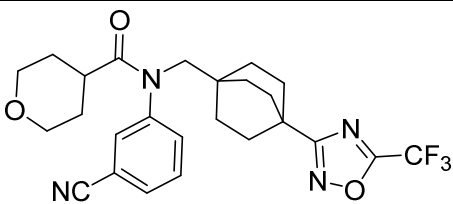
[00442] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 114C quando apropriado (180 mg, 0,478 mmol, 87 % de rendimento) como um sólido gomoso branco. MS (ESI) 377 (M+H).

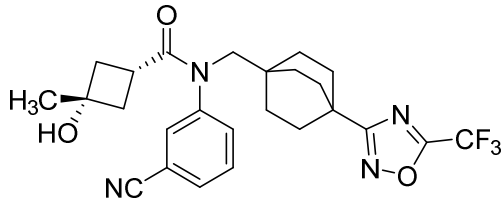
ETAPA E. Exemplo 114: Preparação de N-(3-cianofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00443] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário

114D e ácido correspondente quando apropriado (9,3 mg, 0,019 mmol, 36 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1 H), 7,71-7,61 (m, 1 H), 3,66-3,47 (m, 2 H), 1,87 (br s, 6 H), 1,82-1,71 (m, 6 H), 1,49-1,34 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 80. MS (ESI) 489 (M+H).

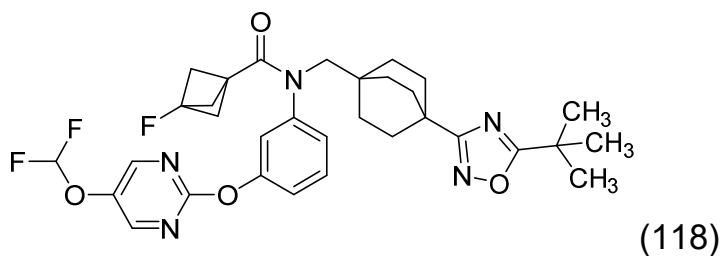
[00444] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 114D, e o haleto de arila correspondente quando apropriado.

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
115	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida	543	436
116	 N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida	489	518

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
117	 (1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidroxi-3-metil-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida	489	1353
115	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1 H), 7,87-7,76 (m, 2 H), 7,68-7,59 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,69-3,57 (m, 2 H), 2,78-2,69 (m, 1 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 2,07-1,93 (m, 2 H), 1,85-1,73 (m, 6 H), 1,48-1,35 (m, 6H)		
116	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12-8,00 (m, 1 H), 7,90-7,75 (m, 2 H), 7,66 (br t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,81-3,68 (m, 2 H), 3,66-3,54 (m, 2 H), 3,09-2,94 (m, 2 H), 2,47-2,35 (m, 1 H), 1,86-1,71 (m, 6 H), 1,66-1,51 (m, 2 H), 1,50-1,33 (m, 8H)		
117	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 1 H), 7,80 (br d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,78-7,70 (m, 1 H), 7,66-7,58 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 2,16-2,01 (m, 2 H), 1,84-1,73 (m, 6 H), 1,64-1,50 (m, 2 H), 1,46-1,31 (m, 6 H), 1,06-0,89 (m, 3H) NOTA: Um próton oculto sob pico de solvente		

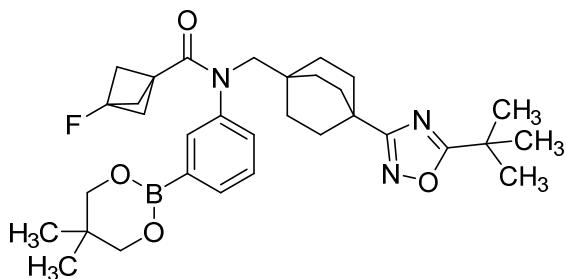
EXEMPLO 118

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



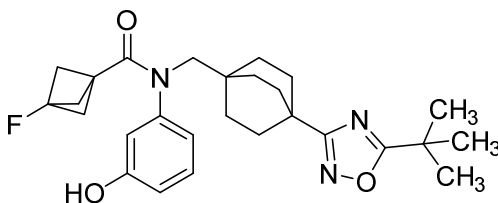
ETAPA A. Intermediário 118A. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(5,5-dimetil-

1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00445] A uma solução agitada do Intermediário 84A (180 mg, 0,339 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado bis(neopentil glicolato)diboro (153 mg, 0,679 mmol) seguido por acetato de potássio (150 mg, 1,527 mmol). A mistura de reação foi purgada com argônio durante 10 minutos e Pd(dppf)₂Cl₂ (12,41 mg, 0,017 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 110 °C e agitada durante 4 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e vertida em água (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (90 mg, 0,152 mmol, 45 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 496 (M+H) (Fragmento de ácido borônico de boronato origem).

ETAPA B. Intermediário 118B. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-hidroxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



[00446] Uma solução do Intermediário 118A (80 mg, 0,142 mmol) em DCM (3 mL) foi resfriada a 0 °C e m-CPBA (29,4 mg, 0,170 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O cru foi vertido em água (5 mL) e extraído com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 60 % de B). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (60 mg, 0,122 mmol, 86 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 468 (M+H).

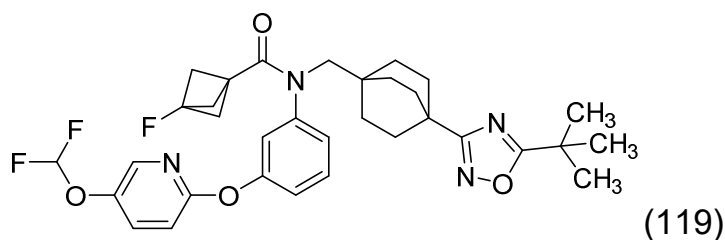
ETAPA C. EXEMPLO 118. Preparação de N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00447] A uma solução do Intermediário 118B (25 mg, 0,053 mmol) e 2-cloro-5-(difluorometóxi)pirimidina (9,65 mg, 0,053 mmol) em acetonitrila (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (7,39 mg, 0,053 mmol) e agitada durante a noite a 90 °C. A mistura de reação foi filtrada através de um disco filtrante. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 15 % de B, 15-57 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta

de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (18,3 mg, 0,030 mmol, 56 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 2 H), 7,58-7,48 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,34-7,17 (m, 3 H), 3,60 (br. s., 1 H), 3,47 (br. s., 1 H), 1,94 (br. s., 6 H), 1,81-1,65 (m, 6 H), 1,43 (d, J = 4,9 Hz, 6 H), 1,34 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 361. MS (ESI) 612 (M+H)

EXEMPLO 119

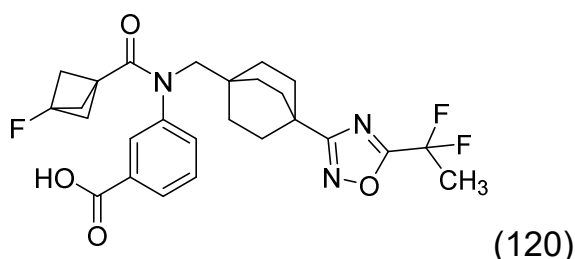
N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



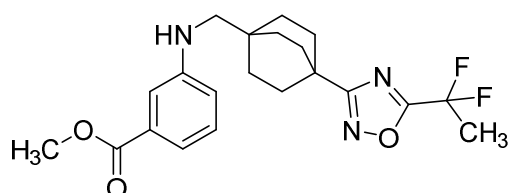
[00448] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 118 por substituição do Intermediário 118B e 2-bromo-5-(difluorometóxi)piridina quando apropriado (8,3 mg, 0,013 mmol, 31 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,56-7,43 (m, 1 H), 7,33-7,10 (m, 5 H), 3,59 (br. s., 1 H), 3,47 (br. s., 1 H), 1,93 (br. s., 6 H), 1,81-1,58 (m, 6 H), 1,43 (br. s., 6 H), 1,34 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 536. MS (ESI) 611 (M+H).

EXEMPLO 120

ácido 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoico

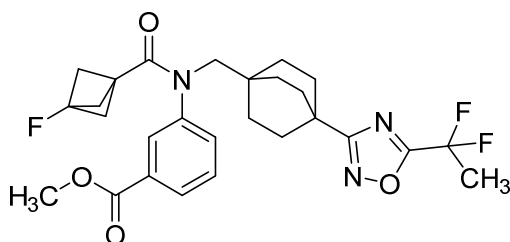


ETAPA A. Intermediário 120A. Preparação de metil 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)benzoato



[00449] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e metil 3-aminobenzoato quando apropriado (75 mg, 0,176 mmol, 68 % de rendimento) como um óleo amarelo pálido. MS (ESI) 406 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 120B. Preparação de metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato



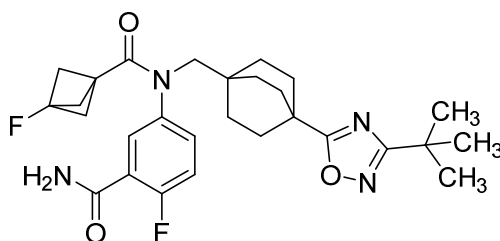
[00450] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 120A e ácido correspondente quando apropriado (75 mg, 0,143 mmol, 77 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,91-7,86 (m, 1 H), 7,77-7,70 (m, 1 H), 7,66-7,57 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,66-3,50 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,84 (br s, 6 H), 1,80-1,66 (m, 6 H), 1,50-1,35 (m, 6H). MS (ESI) 518 (M+H).

ETAPA C. EXEMPLO 120. Preparação de ácido 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoico

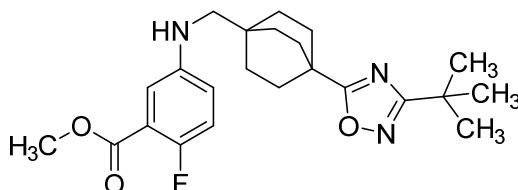
[00451] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese de Intermediário 28C por substituição do Intermediário 120B quando apropriado (50 mg, 0,099 mmol, 79 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70-7,62 (m, 1 H), 7,61-7,54 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 2,13 (t, $J = 19,6$ Hz, 3 H), 1,83 (br s, 6 H), 1,81-1,73 (m, 6 H), 1,49-1,37 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 504 (M+H).

EXEMPLO 121

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



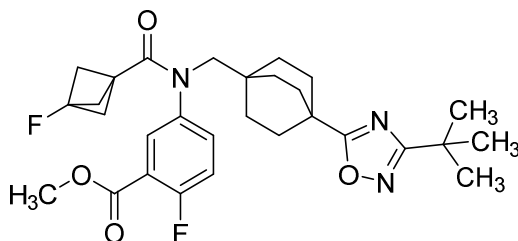
ETAPA A. Intermediário 121A. Preparação de metil 5-(((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-2-fluorobenzoato



[00452] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C quando apropriado (280 mg, 0,674 mmol, 88 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 416 (M+H).

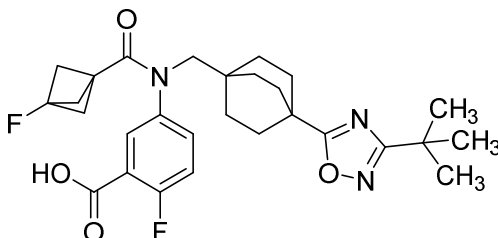
ETAPA B. Intermediário 121B. Preparação de metil 5-(N-((4-(3-(terc-

butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)-2-fluorobenzoato



[00453] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 121A e ácido correspondente quando apropriado (200 mg, 0,360 mmol, 75 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 528 (M+H).

ETAPA C. Intermediário 121C Preparação de ácido 5-(N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)-2-fluorobenzoico



[00454] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 28C por substituição do Intermediário 121B quando apropriado (55 mg, 0,096 mmol, 78 % de rendimento) como um sólido. MS (ESI) 514 (M+H).

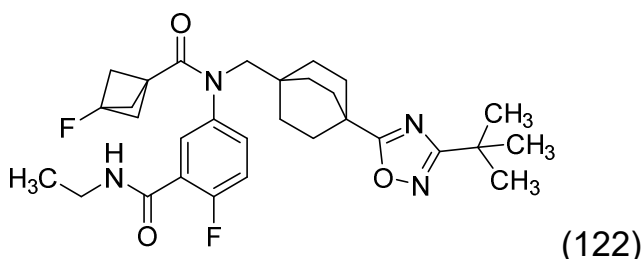
ETAPA D. EXEMPLO 121. Preparação de N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-carbamoi-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00455] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1A por substituição do Intermediário 121C quando apropriado (10 mg, 0,020 mmol, 50 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87-7,75 (m, 2 H), 7,64-

7,51 (m, 2 H), 7,37 (t, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 3,60-3,48 (m, 2 H), 1,88 (br s, 6 H), 1,84-1,75 (m, 6 H), 1,48-1,36 (m, 6 H), 1,27 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 412. MS (ESI) 513 (M+H).

EXEMPLO 122

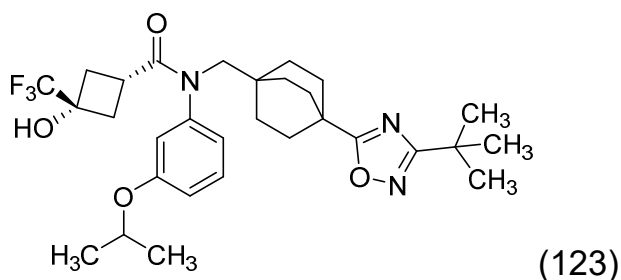
N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



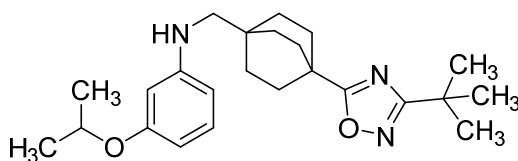
[00456] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1A por substituição do Intermediário 121C e etanamina quando apropriado (20 mg, 0,037 mmol, 95 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47-8,34 (m, 1 H), 7,61-7,50 (m, 2 H), 7,42-7,32 (m, 1 H), 3,57 (br s, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,31-3,23 (m, 2 H), 1,88 (br s, 6 H), 1,84-1,70 (m, 6 H), 1,50-1,35 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 123. MS (ESI) 540 (M+H).

EXEMPLO 123

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 123A. Preparação de N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-isopropoxianilina



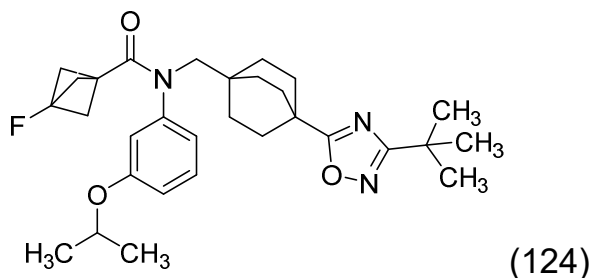
[00457] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 36C e 3-isopropoxianilina quando apropriado (70 mg, 0,158 mmol, 69 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 398 (M+H).

ETAPA B. EXEMPLO 123. Preparação de (1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

[00458] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 123A e ácido correspondente quando apropriado (14 mg, 0,024 mmol, 47 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-7,25 (m, 1 H), 6,98-6,92 (m, 1 H), 6,92-6,80 (m, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 4,72-4,62 (m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,85-2,73 (m, 1 H), 2,36-2,25 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 2 H), 1,85-1,74 (m, 6 H), 1,47-1,38 (m, 6 H), 1,29-1,22 (m, 15H). FXR EC₅₀ (nM) = 2000. MS (ESI) 564 (M+H).

EXEMPLO 124

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida

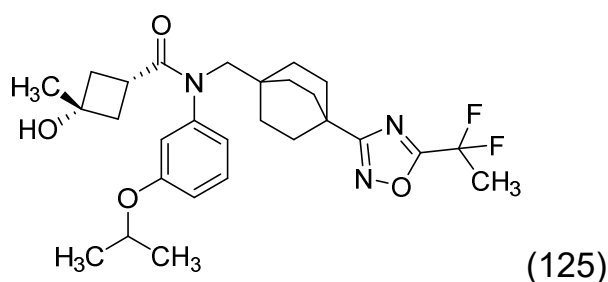


[00459] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 123A e ácido correspondente quando apropriado (12 mg, 0,024 mmol,

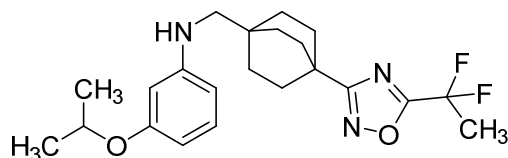
47 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,28 (m, 1 H), 6,99-6,85 (m, 3 H), 4,68 (quin, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,59 (br s, 1 H), 3,48-3,40 (m, 1 H), 1,94-1,71 (m, 12 H), 1,53-1,36 (m, 6 H), 1,27 (s, 15H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 510 (M+H).

EXEMPLO 125

(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 125A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-isopropoxianilina



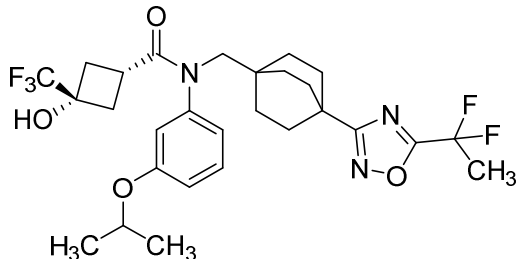
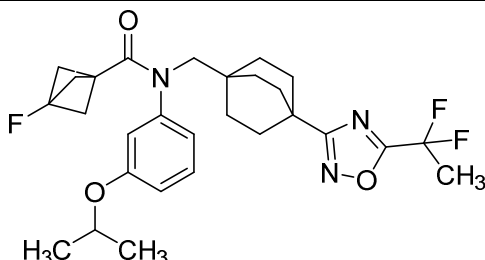
[00460] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-isopropoxianilina quando apropriado (60 mg, 0,141 mmol, 76 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 406 (M+H).

ETAPA B. EXEMPLO 125. Preparação de (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida

[00461] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 125A e ácido correspondente quando apropriado (5,2 mg, 9,34 μmol , 19 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (t, $J = 8,1$

Hz, 1 H), 6,95-6,80 (m, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 4,73-4,60 (m, 1 H), 3,63-3,53 (m, 2 H), 2,55 (br d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 2,21-2,04 (m, 5 H), 1,84-1,72 (m, 6 H), 1,67-1,57 (m, 2 H), 1,50-1,36 (m, 6 H), 1,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 6 H), 1,10-0,85 (m, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 1525. MS (ESI) 518 (M+H).

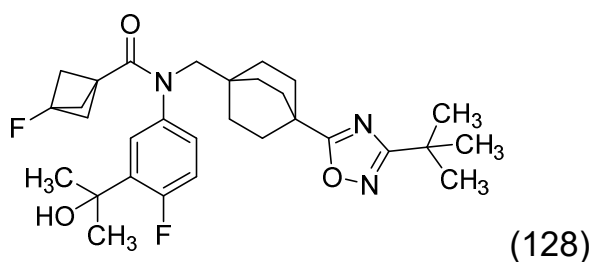
[00462] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 125A e ácido correspondente quando apropriado.

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (nM)
126	 (1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	572	610
127	 N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-isopropoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	518	156
126	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 6,89 (dt, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,68 (quin, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,64-3,54 (m, 2 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 2,20-2,00 (m, 5 H), 1,83-1,69 (m, 6 H), 1,48-1,37 (m, 6 H), 1,25 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H)		

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
127	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37-7,28 (m, 1 H), 7,00-6,87 (m, 3 H), 4,69 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,66-3,54 (m, 1 H), 3,47 (br s, 1 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,96-1,82 (m, 6 H), 1,82-1,71 (m, 6 H), 1,54-1,39 (m, 6 H), 1,31-1,23 (m, 6H)		

EXEMPLO 128

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

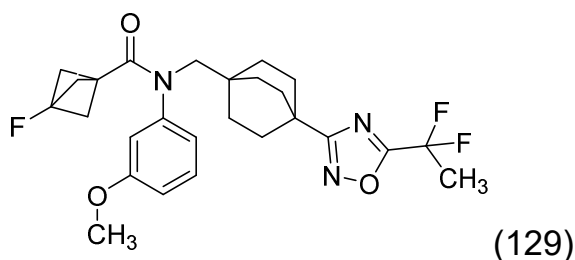


[00463] A uma solução do Intermediário 121B (25 mg, 0,047 mmol) em THF (2 mL) a 0 °C foi adicionado brometo de metilmagnésio 3 M em dietil éter (0,032 mL, 0,095 mmol). A mistura de reação foi lentamente permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com solução de NH₄Cl saturada aq. (5 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 15 % de B, 15-57 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão:

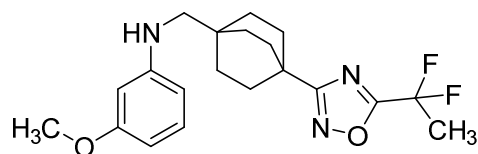
15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (10,4 mg, 0,020 mmol, 42 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, *J* = 2,8, 7,5 Hz, 1 H), 7,34-7,27 (m, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8,6, 11,2 Hz, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 3,60-3,53 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 1 H), 1,91-1,76 (m, 12 H), 1,50 (br d, *J* = 10,0 Hz, 6 H), 1,46-1,37 (m, 6 H), 1,27 (s, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 528 (M+H).

EXEMPLO 129

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 129A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metoxianilina



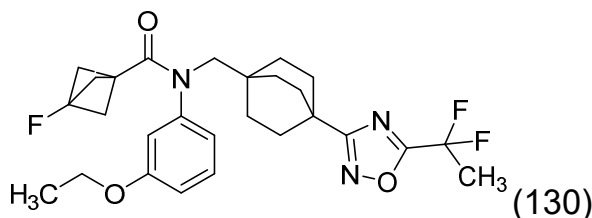
[00464] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-metoxianilina quando apropriado (25 mg, 0,063 mmol, 57 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 378 (M+H).

ETAPA B. Exemplo 129. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

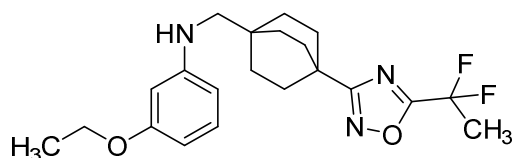
[00465] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 129A e ácido correspondente quando apropriado (11 mg, 0,022 mmol, 42 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,04 - 6,88 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,68-3,56 (m, 1 H), 3,52-3,40 (m, 1 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,97-1,70 (m, 12 H), 1,57-1,34 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 73. MS (ESI) 490 (M+H).

EXEMPLO 130

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 130A. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-etoxianilina



[00466] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-etoxianilina quando apropriado (30 mg, 0,073 mmol, 66 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 392 (M+H).

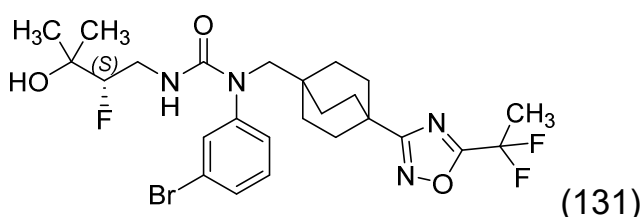
ETAPA B. Exemplo 130. Preparação de N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00467] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 130A e ácido correspondente quando apropriado (12 mg, 0,024 mmol,

47 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39-7,29 (m, 1 H), 7,00-6,88 (m, 3 H), 4,14-4,00 (m, 2 H), 3,65-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 2,14 (t, $J = 19,6$ Hz, 3 H), 1,95-1,82 (m, 6 H), 1,82-1,70 (m, 6 H), 1,51-1,40 (m, 6 H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). FXR EC_{50} (nM) = 91. MS (ESI) 504 (M+H).

EXEMPLO 131

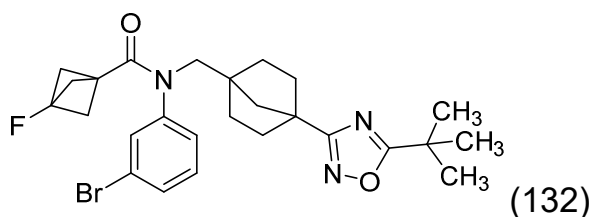
(S)-1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-hidróxi-3-metilbutil)ureia



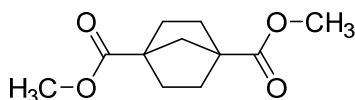
[00468] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 30 por substituição do Intermediário 30A e (S)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol quando apropriado (1,2 mg, 2,093 μmol , 9 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (s, 1 H), 7,43 (td, $J = 2,1, 6,5$ Hz, 1 H), 7,38-7,29 (m, 2 H), 7,24-6,92 (m, 1 H), 5,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,26-4,11 (m, 1 H), 3,61-3,49 (m, 2 H), 3,20-3,08 (m, 1 H), 2,13 (t, $J = 19,7$ Hz, 3 H), 1,82-1,70 (m, 6 H), 1,45-1,33 (m, 6 H), 1,08 (s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 228. MS (ESI) 573 (M+H).

EXEMPLO 132

N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

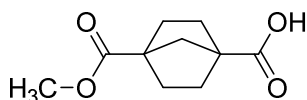


ETAPA A. Intermediário 132A. Preparação de dimetil biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato



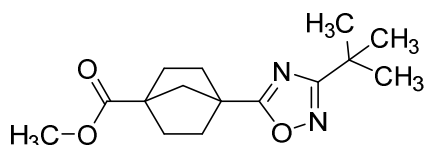
[00469] A solução de diisopropilamina (24,52 mL, 172 mmol) em THF (230 mL) foi resfriada a -20 °C, e uma solução 2,5 M de n-butilítio em hexano (45,3 mL, 113 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -20°C durante 20 min e em seguida resfriada a -78°C. A esta solução, hexametilfosforamida seca (63,0 mL, 362 mmol) foi adicionado gota a gota. Uma solução de dimetil ciclopentano-1,3-dicarboxilato (8,43 g, 45,3 mmol) em THF (40 mL) foi adicionada gota a gota durante um período de 20 min, e a mistura de reação foi permitida aquecer até 0 °C e agitada durante 20 min. A mistura de reação foi resfriada novamente a 78 °C e 1-bromo-2-cloroetano (6,78 mL, 81 mmol) foi adicionado durante um período de 20 min. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura foi permitida aquecer até a temperatura ambiente durante um período de 6 h. A mistura de reação foi em seguida interrompida bruscamente com NH₄Cl saturado aq. (100 mL), concentrada sob pressão reduzida até 1/5 do volume e diluída com H₂O (120 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL), secados em MgSO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O composto cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 70 % de B; taxa de vazão = 40 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para proporcionar o composto título (4,2 g, 19,79 mmol, 44 % de rendimento) como um semissólido esbranquiçado. MS (ESI) 213 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 132B. Preparação de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



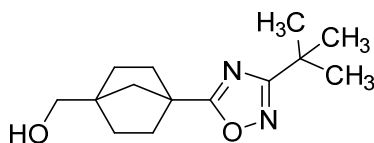
[00470] O Intermediário 132A (3,5 g, 16,49 mmol) foi dissolvido em THF (100 mL), e uma solução de hidróxido de sódio (0,660 g, 16,49 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida sem aquecimento. O resíduo foi dissolvido em água (20 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). A camada aquosa foi acidificada com HCl 6 N até o pH = 3. A solução resultante aquosa foi extraída com DCM (4x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o composto título (2,6 g, 13,12 mmol, 80 % de rendimento) como um semissólido esbranquiçado. MS (ESI) 197 (M-H).

ETAPA C. Intermediário 132C. Preparação de metil 4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato



[00471] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 132B e N'-hidroxipivalimidamida quando apropriado (900 mg, 3,23 mmol, 51 % de rendimento). MS (ESI) 279 (M+H).

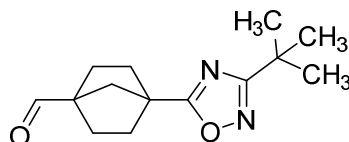
ETAPA D. Intermediário 132D. Preparação de (4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



[00472] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1E por substituição do Intermediário 132C quando apropriado (0,9 g, 3,60 mmol, 77 % de rendi-

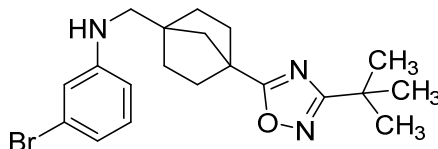
mento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,53 (t, J = 6,40 Hz, 1 H), 3,49 (d, J = 5,60 Hz, 2 H), 1,98-2,02 (m, 2 H), 1,81-1,84 (m, 5 H), 1,71-1,79 (m, 2 H), 1,24-1,37 (m, 10H).

ETAPA E. Intermediário 132E. Preparação de 4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carbaldeído



[00473] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1F por substituição do Intermediário 132D quando apropriado (0,4 g, 1,611 mmol, 58 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1 H), 2,16-2,29 (m, 4 H), 1,96-2,01 (m, 4 H), 1,67-1,69 (m, 2 H), 1,40 (s, 9H).

ETAPA F. Intermediário 132F. Preparação de 3-bromo-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)anilina



[00474] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 132E e 3-bromo anilina quando apropriado (320 mg, 0,791 mmol, 66 % de rendimento). MS (ESI) 404 (M+H).

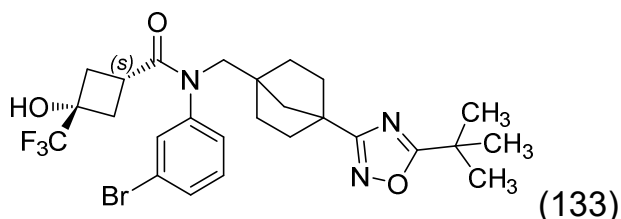
ETAPA G. Exemplo 132. Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida.

[00475] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 132F e ácido correspondente quando apropriado (5,6 mg, 10,84 μmol , 22 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1 H), 7,66-7,58 (m, 1 H), 7,49-7,33 (m, 2 H), 4,05-3,72 (m, 2 H), 2,05-1,79 (m, 8 H), 1,78-1,69 (m, 2 H), 1,67-1,49 (m, 4 H), 1,42-1,31 (m, 2 H),

1,28 (s, 9H). FXR EC₅₀ (nM) = 498. MS (ESI) 516 (M+H).

EXEMPLO 133

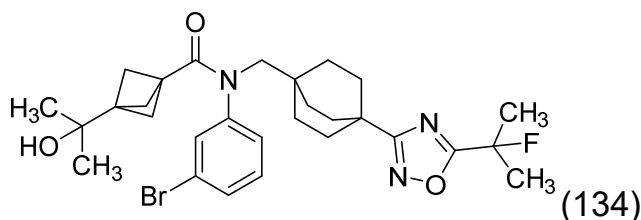
(1s, 3s)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil) ciclobutano-1-carboxamida



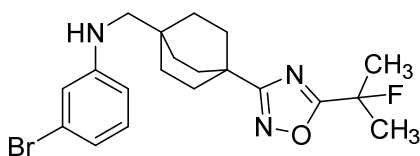
[00476] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 132F quando apropriado (2 mg, 3,51 μ mol, 10 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (s, 1 H), 7,61-7,52 (m, 1 H), 7,48-7,34 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 2,72 (br t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 2,37-2,30 (m, 2 H), 2,11-2,03 (m, 2 H), 2,00-1,90 (m, 2 H), 1,76-1,67 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 2 H), 1,53 (s, 2 H), 1,40-1,23 (m, 12H). FXR EC₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 570 (M+H).

EXEMPLO 134

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

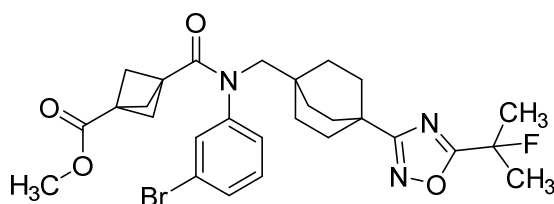


ETAPA A. Intermediário 134A. Preparação de 3-bromo-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)anilina



[00477] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 95C e 3-bromo anilina quando apropriado (650 mg, 1,539 mmol, 82 % de rendimento). MS (ESI) 422 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 134B. Preparação de metil 3-((3-bromofenil)((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



[00478] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 134A e ácido correspondente quando apropriado (290 mg, 0,505 mmol, 71 % de rendimento). MS (ESI) 574 (M+H).

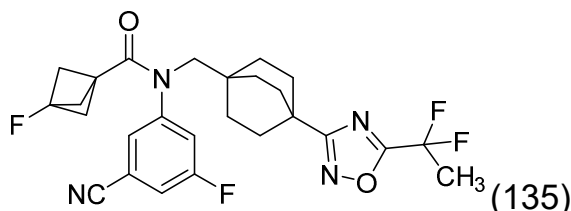
ETAPA C. Exemplo 134. Preparação de N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00479] A uma solução do Intermediário 134B (30 mg, 0,052 mmol) em THF (5 mL) a -78 °C, cloreto de metilmagnésio 3 M em Et₂O (0,174 mL, 0,522 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 30 min. A mistura de reação foi interrompida bruscamente por adição de NH₄Cl saturado aq. (10 mL). A solução resultante aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura (15 mL), secados em sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de LC/MS preparativa com as seguintes condições: Coluna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila:

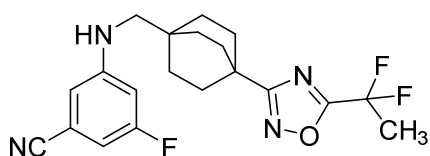
la: água com acetato de amônio 10 mM; Gradiente: uma manutenção de 2 minutos a 15 % de B, 15-57 % de B durante 25 minutos, em seguida uma manutenção de 5 minutos a 100 % de B; Taxa de Vazão: 15 mL/min; Temperatura de Coluna: 25 °C. A coleta de fração foi acionada por sinais. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para proporcionar o composto título (4 mg, 6,96 µmol, 13 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,63 (m, 1 H), 7,57 (dt, *J* = 6,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,46-7,35 (m, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,62-3,43 (m, 2 H), 1,82-1,70 (m, 12 H), 1,46-1,34 (m, 12 H), 0,86 (s, 6 H). FXR EC₅₀ (nM) = 434. MS (ESI) 574 (M+H).

EXEMPLO 135

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



ETAPA A. Intermediário 135A. Preparação de 3-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-5-fluorobenzonitrila



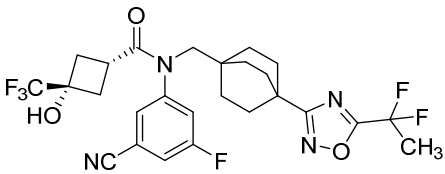
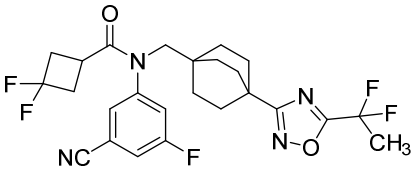
[00480] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1G por substituição do Intermediário 1F e 3-amino-5-fluorobenzonitrila comercialmente disponível quando apropriado (80 mg, 0,205 mmol, 56 % de rendimento). MS (ESI) 391 (M+H).

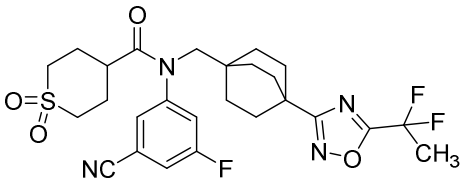
ETAPA B. Exemplo 135. Preparação de N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-(((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[00481] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 135A quando apropriado (7,3 mg, 0,015 mmol, 28 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (s, 1 H), 7,95-7,87 (m, 2 H), 3,65-3,47 (m, 2 H), 2,14 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,93 (br s, 6 H), 1,84-1,66 (m, 6 H), 1,47-1,35 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 18, MS (ESI) 503 (M+H).

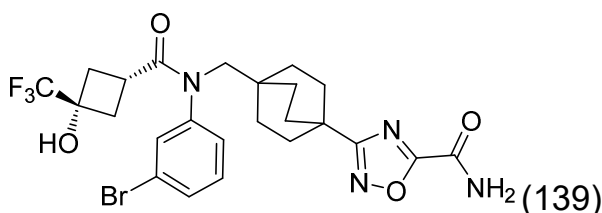
[00482] Os exemplos a seguir foram sintetizados de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 135A e ácido correspondente quando apropriado.

Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
136	 (1S,3S)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida	557	256
137	 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	509	103

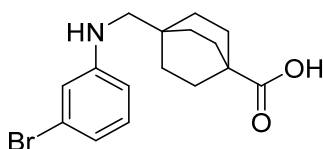
Ex. No.	Estrutura & Nome	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
138	 1,1-dióxido de N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	551	4000
136	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98-7,75 (m, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 3,08-2,92 (m, 1 H), 2,83-2,67 (m, 2 H), 2,43-2,28 (m, 2 H), 2,13 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,86-1,67 (m, 6 H), 1,48-1,31 (m, 6H)		
137	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98-7,75 (m, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 3,08-2,92 (m, 1 H), 2,83-2,67 (m, 2 H), 2,43-2,28 (m, 2 H), 2,13 (t, J = 19,7 Hz, 3 H), 1,86-1,67 (m, 6 H), 1,48-1,31 (m, 6H)		
138	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02-7,81 (m, 3 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,13-2,87 (m, 4 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,21-2,07 (m, 3 H), 2,05-1,88 (m, 4 H), 1,85-1,66 (m, 6 H), 1,50-1,29 (m, 6H)		

EXEMPLO 139

3-(4-(((1S,3S)-N-(3-bromofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



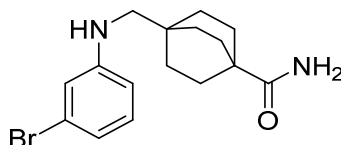
ETAPA A. Intermediário 139A. Preparação de ácido 4-(((3-bromofenil)amino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00483] O composto título foi sintetizado de acordo com o método

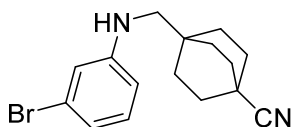
descrito para a síntese do Intermediário 28C por substituição do Intermediário 33C quando apropriado (1,9 g, 5,62 mmol, 99 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 338 (M+H).

ETAPA B. Intermediário 139B. Preparação de 4-(((3-bromofenil)amino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida



[00484] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1A por substituição do Intermediário 139A quando apropriado (2,0 g, 5,93 mmol, 100 % de rendimento). MS (ESI) 338 (M+H).

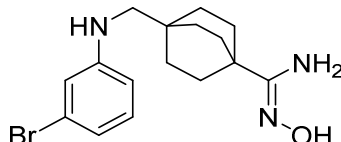
ETAPA C. Intermediário 139C. Preparação de 4-(((3-bromofenil)amino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carbonitrila



[00485] A uma solução agitada do Intermediário 139B (2,0 g, 5,93 mmol) em piridina (50 mL) foi adicionado imidazol (1,009 g, 14,83 mmol) e resfriada 0 °C. A uma solução resfriada foi adicionado POCl₃ (0,608 mL, 6,52 mmol) gota a gota, e a mistura de reação foi gradualmente permitida aquecer até a temperatura ambiente durante 5 h. A mistura de reação foi diluída com água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 70 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de HCl 1,5N aq. (4x50 mL), água (100 mL) e solução de salmoura saturada (100 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 30 % de B; taxa de vazão = 30 mL/min). As frações puras foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secadas em vácuo para

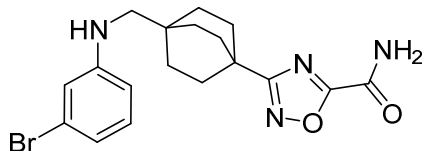
proporcionar o composto título (1,0 g, 3,13 mmol, 53 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 336 (M+18) (NH₄ aduzido).

ETAPA D. Intermediário 139D. Preparação de (Z)-4-(((3-bromofenil)amino)metil)-N'-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboximidamida



[00486] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1C por substituição do Intermediário 139C quando apropriado (1,0 g, 2,84 mmol, 91 % de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI) 352 (M+H).

ETAPA E. Intermediário 139E. Preparação de 3-(4-(((3-bromofenil)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



[00487] O composto título foi sintetizado de acordo com o método descrito para a síntese do Intermediário 1D por substituição do Intermediário 139D e ácido 2-amino-2-oxoacético quando apropriado (210 mg, 52 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) 405 (M+H).

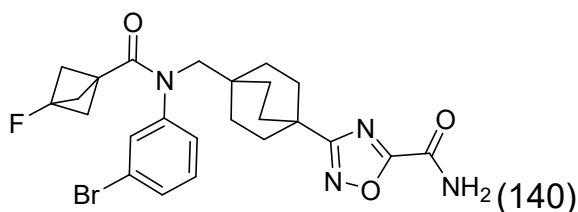
ETAPA F. Exemplo 139. Preparação de Preparação de 3-(4-(((1S,3S)-N-(3-bromofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

[00488] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 139E e ácido correspondente quando apropriado (12,8 mg, 0,02 mmol, 99 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (br d, J =

2,9 Hz, 1 H), 8,40-8,23 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,55 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,48-7,30 (m, 2 H), 6,63-6,48 (m, 1 H), 3,69-3,53 (m, 2 H), 3,18 (s, 1 H), 2,79-2,67 (m, 1 H), 2,39-2,27 (m, 2 H), 2,14-1,97 (m, 2 H), 1,86-1,69 (m, 6 H), 1,50-1,29 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 1450, MS (ESI) 573 (M+H).

EXEMPLO 140

3-(4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



[00489] O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a síntese do Exemplo 1 por substituição do Intermediário 139E e ácido correspondente quando apropriado (28 mg, 0,05 mmol 44 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60-8,49 (m, 1 H), 8,32 (br d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65-7,56 (m, 1 H), 7,49-7,36 (m, 2 H), 3,63-3,49 (m, 2 H), 1,97-1,67 (m, 10 H), 1,52-1,29 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 721, MS (ESI) 519 (M+H).

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

[00490] Os compostos exemplificados da presente invenção foram testados no ensaio do repórter de FXR/Gal4-luciferase humana transi-tório e os resultados do ensaio foram relatados na Tabela 1 e nos Exemplos 1 a 3 juntamente com outros dados analíticos.

[00491] Um sistema repórter de construção de fusão Gal4-hFXR foi usado como o ensaio primário para caracterizar a atividade do com-posto. Uma construção incluindo 5 cópias do elemento de resposta do promotor Gal4 a montante de um cDNA repórter da luciferase do vaga-lume foi expressa de forma estável em células HEK293. Esta linhagem celular repórter foi mantida em meio de Eagle modificado por Dulbecco

(DMEM; Gibco) suplementado com solução de penicilina-estreptomicina (P/S) a 1%, 500 µg/mL de Zeocina e soro fetal bovino tratado com 10% de carvão/dextrano (cs- FBS) a 37 °C em uma atmosfera umidificada de 5% de CO₂. Outro plasmídeo foi construído no qual o promotor de citomegalovírus humano no vetor pcDNA3.1 direciona a expressão do cDNA que codifica uma proteína de fusão composta pelo domínio de ligação ao DNA do fator de transcrição Gal4 fundido ao domínio de ligação ao ligante de FXR humano.

[00492] No dia anterior à transfecção, as células repórter em cultura são destacadas da placa com tripsina e colocadas em um frasco T75 a uma densidade suficiente para atingir aproximadamente 90% de confluência na manhã seguinte. Os reagentes de transfecção são preparados diluindo separadamente 25 µg do plasmídeo pcDNA3.1-Gal4-FXR em 1,87 mL de Opti-MEM (Thermo-Fisher) e 40 µL de Lipofectamina 2000 (Thermo-Fisher) em 1,87 mL de Opti-MEM e, em seguida, adicionar a solução de DNA diluída na solução diluída de Lipofectamina 2000 e incubar em temperatura ambiente por 15-20 minutos. Uma mistura é ainda diluída com 10 mL de uma solução composta por DMEM, cs-FBS 10% e P/S 1% imediatamente antes da transferência para as células. O meio de cultura de manutenção é aspirado das células, e a mistura de transfecção final é adicionada antes das células serem incubadas durante a noite a 37 °C em uma atmosfera umidificada de 5% de CO₂. Este protocolo pode ser ampliado e as células transfectadas transitoriamente podem ser criopreservadas em um formato pronto para ensaio.

[00493] Para o teste do composto, 100 nL dos compostos (diluições em série em DMSO) são dispensados com um dispensador Echoacoustic (Labcite) nas cavidades de uma placa branca de 384 cavidades de fundo transparente Corning/Costar. As células transfectadas são colhidas, contadas e diluídas de modo que 10-25.000 células em

25 µL são colocadas em cada cavidade da placa de ensaio de composto de 384 cavidades. As células tratadas com o composto são incubadas durante a noite a 37 °C em uma atmosfera umidificada de CO₂ a 5%. Na manhã seguinte, 25 µL de Steadi-Glo (Promega) são adicionados a cada cavidade da placa, a mistura é incubada por 15 min. com agitação, e a luminescência é medida em um leitor de placas Envision (Perkin Elmer). As contagens de fundo de células tratadas com DMSO sozinho são subtraídas de todas as contagens cruas e os valores corrigidos são convertidos em uma porcentagem da resposta de controle obtida com 8 µM de GW-4064. Esses dados são ajustados a uma equação de resposta do agonista de log de 4 parâmetros para calcular um valor de EC₅₀.

Exemplo de Teste *In Vivo*: PK/PD aguda de camundongo

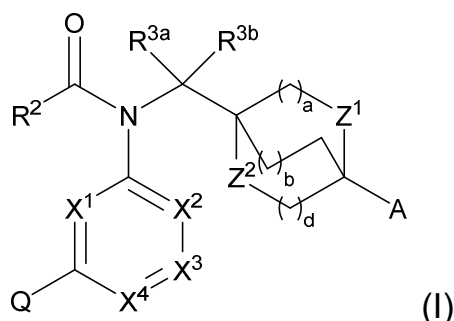
[00494] Camundongos machos, C57BL6/NTac, pesando 25-28 g, são adquiridos em Taconic Labs (Hudson, NY) e mantidos em Protein Rodent Diet 18% de Teklad Global (Harlan Laboratories). Após 1 semana de aclimação, os camundongos são classificados em grupos com base no peso corporal. Os camundongos são administrados com uma dose oral única de veículo ou composto experimental. Uma exposição sistêmica ao composto é avaliada em plasma derivado de sangue coletado através da veia submandibular em 1 hora após a dose e no término do estudo (6 h). No final do estudo, os animais são sacrificados e rapidamente dissecados. O lobo medial do fígado é dividido, com metade sendo homogeneizada e analisada para exposição ao composto, e a outra metade salva no RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). O fígado também é dissecado e preservado em RNeasy. Amostras de tecido em RNeasy são homogeneizadas com contas MP Biomedicals. O RNA é extraído usando o kit MagMax-96 Total RNA Isolation (Thermo-Fisher Scientific) de acordo com o protocolo do fabricante. Uma concentração de RNA é determinada com o espectrofotômetro Nano-Drop 8000

(Thermo Fisher). Uma transcrição reversa é feita com o kit de síntese de cDNA SuperScript® VILO da Invitrogen de acordo com o protocolo do fabricante. Uma PCR em tempo real é feita com a mistura mestre Taqman PCR da Applied Biosystems de acordo com o protocolo do fabricante. Todos os primers são adquiridos da Thermo-Fisher Scientific. Os genes de camundongos analisados incluem Nr0b2 (que codifica o pequeno parceiro heterodímero, SHP), Abcb11 (que codifica a bomba de excreção de sal biliar, BSEP), Cyp7a1 e Cyp8b1 no fígado e Fgf15, Fabp6 (que codifica a proteína de ligação de ácido biliar ileal, I -BABP), Slc51a (que codifica a subunidade alfa do transportador de soluto orgânico, OSTA) e Slc51b (que codifica a subunidade beta do transportador de soluto orgânico, OSTB) no íleo. As alterações estatisticamente significativas na expressão do gene FGF15 são expressas como aumento de vezes e expressão de CYP_{7A1} como uma redução percentual em relação ao controle do veículo.

[00495] Outras características da invenção devem se tornar aparentes no decorrer das descrições acima de modalidades exemplares que são fornecidas para ilustração da invenção e não se destinam a ser limitantes dela. Uma presente invenção pode ser realizada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou dos atributos essenciais do mesmo. Esta invenção abrange todas as combinações de aspectos preferidos da invenção no presente documento mencionados. Entende-se que toda e qualquer modalidade da presente invenção pode ser considerada em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Também é entendido que cada elemento individual das modalidades é sua própria modalidade independente. Além disso, qualquer elemento de uma modalidade deve ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Formula (I):



ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^1 é CR^{5a} ou N;

X^2 é CR^{5b} ou N;

X^3 é CR^{5c} ou N;

X^4 é CR^{5d} ou N; contanto que zero, 1, ou 2 de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 seja N;

Z^1 e Z^2 são independentemente CH_2 ou O; contanto que pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 seja CH_2 ;

a é zero ou 1;

b é zero, 1, ou 2;

d é zero, 1, ou 2; contanto que Z^1 e Z^2 sejam cada qual CH_2 quando a, b, e d forem cada qual zero;

Q é:

(i) halo, ciano, hidroxila, $-NR^xR^x$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou $-P(O)R^{1c}R^{1c}$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1d}R^{1d}C(O)-$, $-C(O)-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1e}-$, $-C(O)NR^{1e}C(O)-$, $-NR^{1e}-$, $-NR^{1e}C(O)-$, $-NR^{1e}C(O)O-$, $-NR^{1e}C(O)NR^{1e}-$, $-NR^{1e}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1e}-$;

R^1 é C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou um grupo cíclico selecionado a partir de carbociclila de 3 a 8 membros, arila de 6 a 10 membros, heterociclila de 4 a 10 membros, e heteroarila de 5 a

10 membros, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 3 R^{1b} ; contanto que quando R^1 seja o referido grupo cíclico, Z^1 e Z^2 sejam cada qual CH_2 ;

cada R^{1a} é independentemente halo, hidroxila, $-NR^wR^w$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, C_{1-3} haloalcóxi, $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, ou $-NR^xC(O)R^y$;

cada R^{1b} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-NR^xC(O)(C_{1-6}$ alquila), ou C_{3-6} cicloalquila, em que cada dentre os referidos alquila, alcóxi, e cicloalquila é substituído com zero a 6 R^{1a} ;

cada R^{1c} é independentemente C_{1-6} alquila;

cada R^{1d} é independentemente hidrogênio, halo, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

cada R^{1e} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

R^2 é:

(i) C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, ou $-NR^vR^v$, em que cada dentre os referidos alquila, alquenila, alquinila, e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{2a} ;

(ii) C_{3-8} carbociclila, C_{6-8} espirobiciclila, heterociclila de 4 a 7 membros, fenila, ou heteroarila de 5 a 6 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, heterociclila, fenila, e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{2b} ; ou

(iii) $-CH_2(C_{3-6}$ cicloalquila), $-CH_2$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ cicloalquila), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ bicicloalquila), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ espirobicicloalquila), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (heteroarila de 5 a 6 membros), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (fenila), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ cicloalquila), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ bicicloalquila), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ espirobicicloalquila), $-O(CH_2)_{0-2}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), $-O(CH_2)_{0-2}$ (heteroarila de 5 a 6 membros), ou $-O(CH_2)_{0-2}$

$_2$ (fenila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, bi-cicloalquila, espirobicicloalquila, arila, e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{2b} ;

cada R^{2a} é independentemente halo, alquila, ciano, hidroxila, oxo, C_{1-3} haloalquila, C_{1-3} alcóxi, C_{1-3} haloalcóxi, $-NR^xR^x$, $-C(O)(C_{1-6}$ alquila), $-C(O)(C_{3-6}$ cicloalquila), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-6}$ alquila), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ fluoroalquila), $-NR^xS(O)_2(C_{1-3}$ alquila), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ cicloalquila), $-S(O)_2NR^zR^z$, ou $-P(O)R^yR^y$;

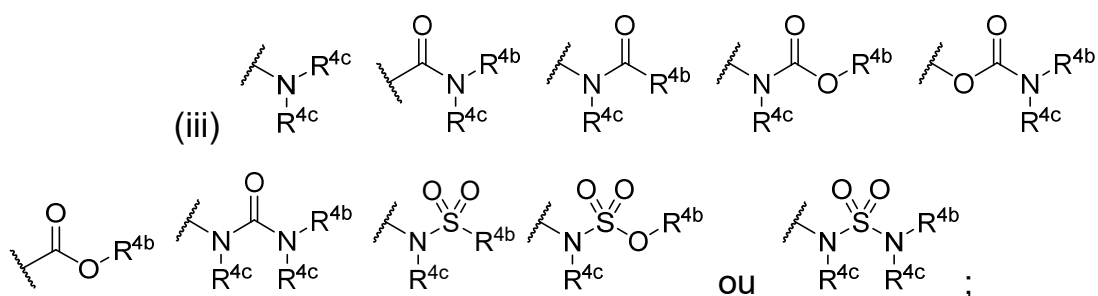
cada R^{2b} é independentemente halo, ciano, hidroxila, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ alquila), $-C(O)(C_{1-3}$ alquila), ou $-S(O)_2(C_{1-3}$ alquila), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{2a} ;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-3} haloalquila, ou C_{3-6} cicloalquila, ou R^{3a} e R^{3b} , usados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam uma C_{3-6} cicloalquila;

A é:

(i) ciano;

(ii) fenila ou uma heteroarila de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre as referidas fenila e heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a} ; ou



cada R^{4a} é independentemente halo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$

alquila), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquil})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6} \text{ carbociclila})$, ou $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{heterociclila de 4 a 6 membros})$, em que cada dentre os referidos alquila, alcóxi, alquenila, e alquinila é substituído com zero a 6 R^{4d} e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

R^{4b} é C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6} \text{ cicloalquila})$, ou $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{heterociclila de 4 a 6 membros})$, em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 6 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, fenila, ou heteroarila de 5 a 6 membros;

cada R^{4d} é independentemente halo, hidroxila, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} haloalcóxi;

cada R^{4e} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, ou $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquil})_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{4d} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{5e} , C_{1-6} alcóxi substituído com zero a 6 R^{5e} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

cada dentre R^{5e} é independentemente halo, hidroxila, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} haloalcóxi;

cada R^{5f} é independentemente halo, oxo, ciano, hidroxila, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, ou $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquil})_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 6 R^{5e} ;

cada R^v é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou alternativamente, dois R^v , usados juntamente com o átomo de nitrogê-

nio ao qual eles são ligados, formam uma porção de anel bicíclico ou espirocíclico de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada anel pode ser substituído com zero a 6 R^{2a} ;

cada R^w é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^w , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S;

cada R^x é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

R^y é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila; e

cada R^z é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^z , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, $-NR^xR^x$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, C_{1-4} alquila substituída com zero a 6 R^{1d} , ou $-P(O)R^{1c}R^{1c}$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)-$, $-C(O)-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}C(O)-$, $-NR^{1b}C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1b}-$;

R^1 é C_{1-6} alquila substituída com zero a 6 R^{1a} , ou um grupo cíclico selecionado a partir de C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclila de 4 a 10 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros, em que o referido

grupo cíclico é substituído com zero a 3 R^{1b};

cada R^{1a} é independentemente F, Cl, hidroxila, -NR^wR^w, oxo, ciano, C₁₋₃ alcóxi, C₁₋₃ haloalcóxi, -C(O)OH, ou -C(O)O(C₁₋₂ alquil);

cada R^{1b} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, oxo, -NH₂, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -NH(C₁₋₄ alquila), -N(C₁₋₄ alquil)₂, -NR^xC(O) (C₁₋₆ alquila), ou C₃₋₄ cicloalquila, em que cada dentre os referidos alquila, alcóxi, e cicloalquila é substituído com zero a 6 R^{1a};

cada R^{1c} é independentemente C₁₋₄ alquila;

R² é:

(i) C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, ou -NR^vR^v, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a};

(ii) C₃₋₈ carbociclila, C₆₋₈ espirobiciclila, fenila, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que cada dentre as referidas carbociclila, espirobiciclila, e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{2b}; ou

(iii) -CH₂(C₃₋₅ cicloalquila), -CH₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₅ cicloalquila), -NR^x(CH₂)₀₋₂(heterociclila de 4 a 6 membros), -NR^x(CH₂)₀₋₂(fenila), ou -O(fenila), em que cada dentre as referidas cicloalquila, heterociclila, fenila, e piridinila é substituída com zero a 3 R^{2b};

cada R^{2a} é independentemente F, Cl, hidroxila, -NR^xR^x, oxo, ciano, C₁₋₃ alcóxi, C₁₋₃ haloalcóxi, ou -C(O)OH;

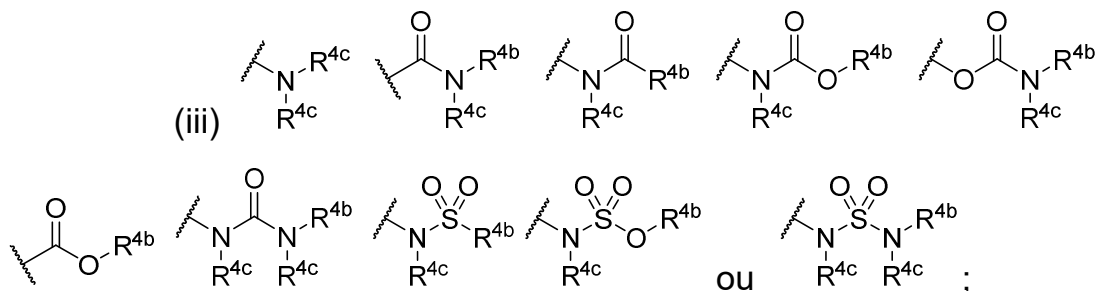
cada R^{2b} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, C₁₋₄ alquila, C₁₋₃ alcóxi, -NR^xR^x, -NR^xC(O)O(C₁₋₃ alquila), -C(O)(C₁₋₂ alquila), ou -S(O)₂(C₁₋₂ alquila), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{2a};

A é:

(i) ciano;

(ii) fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que cada dentre as referidas fenila e heteroarila é substituída

com zero a 3 R^{4a} ; ou



cada R^{4a} é independentemente F, Cl, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ alquila), $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ carbociclila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ; e cada dentre as referidas carbociclila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

R^{4b} é C_{1-4} alquila, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ cicloalquila), ou $-(CH_2)_{0-3}$ (heterociclila de 4 a 6 membros), em que cada dentre a referida alquila é substituída com zero a 4 R^{4d} e cada dentre as referidas cicloalquila e heterociclila é substituída com zero a 3 R^{4e} ;

cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

cada R^{4d} é independentemente F, Cl, hidroxila, $-NR^xR^x$, oxo, ciano, C_{1-3} alcóxi, ou C_{1-3} fluoroalcóxi;

cada R^{4e} é independentemente F, Cl, oxo, ciano, hidroxila, $-NH_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NH(C_{1-6}$ alquila), ou $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, em que cada dentre os referidos alquila e alcóxi é substituído com zero a 4 R^{4d} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, hidróxi, ciano, C_{1-3} alquila substituída com zero a 4 R^{5e} , C_{1-3} alcóxi substituído com zero a 4 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, hidróxi, ciano, C_{1-3} alquila substituída com zero a 4 R^{5e} ,

C_{1-3} alcóxi substituído com zero a 4 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, ou fenila substituída com zero a 3 R^{5f} ;

cada R^w é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^w , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S;

cada R^x é independentemente H, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila;

R^y é C_{1-4} alquila ou C_{3-6} cicloalquila; e

cada R^z é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou C_{3-6} cicloalquila; ou alternativamente, dois R^z , usados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma porção do anel de 4 a 7 membros contendo zero a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, e S.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^1 é CH;

X^2 é CH;

X^3 é CH;

X^4 é N ou CH;

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, hidroxila, $-CF_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, ou $-P(O)(CH_3)_2$; ou

(ii) $-L-R^1$;

L é $-O-$, $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}C(O)O-$, $-NR^{1b}S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^{1b}-$;

R^1 é C_{1-4} alquila substituída com zero a 4 R^{1a} , C_{3-4} cicloalquila, ou um grupo cíclico selecionado a partir de fenila, tiazolila, piridinila,

e pirimidinila, em que o referido grupo cíclico é substituído com zero a 1 R^{1b} ;

cada R^{1a} é independentemente F, ciano, hidroxila, -C(O)OH, ou -C(O)OCH₃;

cada R^{1b} é independentemente C₁₋₂ alquila, C₁₋₂ fluoroalquila, C₁₋₂ alcóxi, -OC(CH₃)₂CN, ciclopropila, ou cianociclopropila;

R^2 é -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -NH(hidroxiciclo-hexila), -NH(metil-hidroxiciclo-hexila), ou um grupo cíclico selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, biciclo[1.1.1]pentila, e dioxotetra-hidrotiopiranila, cada grupo cíclico substituído com zero a 2 substituintes independentemente selecionados a partir de F, hidroxila, oxo, -CH₃, -CF₃, e -C(CH₃)₂OH;

R^{3a} é hidrogênio ou -CH₃;

R^{3b} é hidrogênio;

A é fenila, pirazolila, oxadiazolila, piridinila, ou indazolila, cada qual substituída com zero a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, substituída com zero a 2 R^{4a} ;

cada R^{4a} é independentemente Cl, -CH₃, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CF₃, -CF₂CH₃, -C(CH₃)₂F, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, ciclopropila, ou fluoro-ciclopropil; e

cada dentre R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} é independentemente hidrogênio, F, Cl, ciano, -CH₃, ou -CF₃.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é C₃₋₅ carbocíclico, -NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ cicloalquila), ou heterociclila de 4 a 5 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O e S, em que cada dentre os referidos cicloalquila, carbocíclico, e heterociclila é independentemente substituído com zero a 3 R^{2b} .

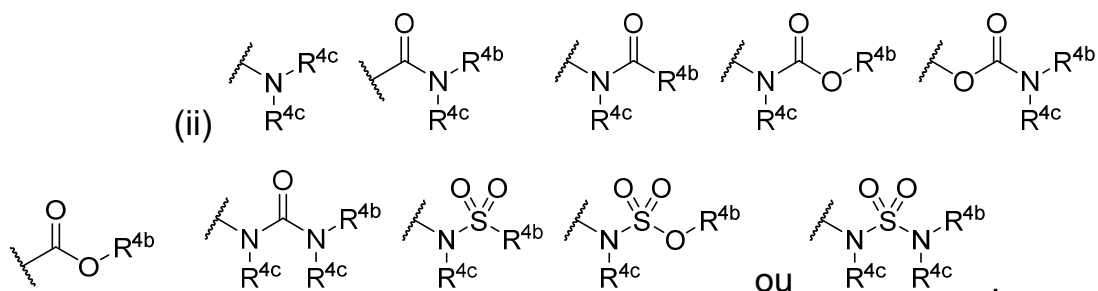
5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um este-

reoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que Z^1 é CH_2 ; e Z_2 é CH_2 .

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que um dentre Z^1 e Z^2 é CH_2 , e o outro dentre Z^1 e Z^2 é O.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é:

uma heteroarila de 5 membros contendo zero a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que a referida heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a} ; ou



8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é uma heteroarila de 5 membros contendo zero a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, e S, em que a referida heteroarila é substituída com zero a 3 R^{4a} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que: Q é F, Cl, Br, ciano, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ou $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que: Q é $-\text{L}-\text{R}^1$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um este-

reoisômero, um tautômero, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que

Q é:

(i) F, Cl, Br, ciano, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ou $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; ou

(ii) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{ciclopropila})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{tiazolila})$, $-\text{NH}(\text{trifluorometilfenila})$, $-\text{NH}(\text{etilfenila})$, $-\text{NH}(\text{etoxifenila})$, ou $-\text{NH}(\text{difluorometilfenil})$; e

A é pirazolila, oxadiazolila, fenila, piridinila, ou indazolila, cada qual substituída com zero a 3 R^{4a} .

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser:

N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (1);

N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (2);

N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (3);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (4);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (5);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (6);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-fluorofenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (7);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (8);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-fluorofenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (9);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (10);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3,4-difluorofenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (11);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (12);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(difluorometóxi)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (13);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (14);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (15);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (16);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (17);

N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (18);

(1S,3S)-N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (19);

N-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (20);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (21);

(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (22);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (23);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (24);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (25);

(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (26);

metil 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoato (27);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (28);

N-(3-carbamoilfenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (29);

1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclohexil)ureia (30);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (31);

terc-butil (3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenil)carbamato (32);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (33);

N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (34);

N-(3-bromofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (35);

(1S,3S)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (36);

N-(3-bromo-4-clorofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (37);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (38);

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (39);

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (40);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (41);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-cianofenil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (42);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (43);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (44);

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (45);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida

(46);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(dimetilfosforil)fenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (47);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (48);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (49);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (50);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (51);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (52);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (53);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (54);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (55);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (56);

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (57);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (58);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-metoxifenil)ciclobutano-1-carboxamida (59);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (60);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-metoxifenil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (61);

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (62);

(1S,3S)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (63);

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (64);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (65);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (66);

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (67);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (68);

N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (69);

N-(3-cianofenil)-N-(1-(4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (70);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclopropanossulfonamida (71);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (72);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,4-difluorociclo-hexano-1-carboxamida (73);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (74);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (75);

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (76);

N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4, 4-difluoro-N-(3-(metilsulfonil) fenil)ciclo-hexano-1-carboxamida (77);

N-((4-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)biciclo
[1.1.1]pentano-1-carboxamida (78);

metil 2-(3-(N-((4-(3-cloro-4-(dimetilamino) fe-
nil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclo-
hexanocarboxamido)fenóxi)acetato (79);

metil 2-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil) ciclo-hexanocarboxamido)fenóxi)acetato (80);

metil 2-(3-(N-((1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-
oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-
carboxamido)fenóxi)acetato (81);

3-(N-((4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)
metil)ciclo-hexanocarboxamido)-N-(tiazol-2-il)benzamida (82);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-
carboxamida (83);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)-N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-
fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (84);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)-N-(3-((4-etoxifenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-
carboxamida (85);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)-N-(3-((4-etilfenil)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-
carboxamida (86);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)-3-fluoro-N-(3-((4-
(trifluorometil)fenil)amino)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
(87);

metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-
il)metil)ciclo-hexanocarboxamido)fenil)propanoato (88);

metil 3-(3-(N-((4-(4-(dimetilamino)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil) ciclo-hexanocarboxamido)fenil)propanoato (89);

(1S,3S)-N-((4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (90);

(1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (91);

(1S,3S)-N-(3-((4-((2-cianopropan-2-il)óxi)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (92);

(1S,3S)-N-(3-((4-(1-cianociclopropil)fenil)amino)fenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (93);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(5-cianopiridin-3-il)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (94);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)ureia (95);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia (96);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia (97);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)ureia (98);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidróxi-4-metilciclohexil)ureia (99);

1-(3-cianofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia (100);

1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)ureia (101);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (102);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((2-ciclopropilpirimidin-5-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (103);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (104);

N-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (105);

N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (106);

N-(3-((4-(difluorometóxi)fenil)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (107);

N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (108);

N-(3-((5-ciclopropilpiridin-2-il)amino)fenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-

il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (109);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-hidroxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (110);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(cianometóxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (111);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (112);

ácido 2-(3-(N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)fenóxi)-2-metilpropanoico (113);

N-(3-cianofenil)-3-fluoro-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (114);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida (115);

N-(3-cianofenil)-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (116);

(1S,3S)-N-(3-cianofenil)-3-hidróxi-3-metil-N-((4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)ciclobutano-1-carboxamida (117);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)pirimidin-2-il)óxi)fenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (118);

N-((4-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-((5-(difluorometóxi)piridin-2-il)óxi)fenil)-3-

fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (119);

ácido 3-(N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)benzoico (120);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (121);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-(etilcarbamoil)-4-fluorofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (122);

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (123);

(1S,3S)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (124);

(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida (125);

(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-N-(3-isopropoxifenil)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (126);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-isopropoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (127);

N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (128);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluoro-N-(3-

metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (129);

N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-N-(3-etoxifenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (130);

(S)-1-(3-bromofenil)-1-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-hidróxi-3-metilbutil)ureia (131);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (132);

(1S, 3S)-N-(3-bromofenil)-N-((4-(3-(terc-butil)-1, 2, 4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il) metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (133);

N-(3-bromofenil)-N-((4-(5-(2-fluoropropan-2-il)-1, 2, 4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (134);

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (135);

(1S,3S)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (136);

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (137);

N-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-((4-(5-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido (138);

3-(4-(((1S,3S)-N-(3-bromofenil)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-

1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (139); ou

3-(4-((N-(3-bromofenil)-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (140).

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um transportador farmaceuticamente aceitável.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de fibrose patológica, câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos ou colestáticos.

15. Composto para uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a fibrose patológica é fibrose hepática, fibrose renal, fibrose biliar ou fibrose pancreática.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD), doença renal crônica, doença renal diabética, colangite esclerosante primária (PSC) ou cirrose biliar primária (PBC).

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de fibrose pulmonar idiopática (IPF).

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE AMIDA SUBSTITUÍDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DO RECEPTOR DO FARNESOIDE X".**

A presente invenção refere-se a compostos de Formula (I): ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável ou sal do mesmo, em que Q é: (i) halo, ciano, hidroxila, -NR^xR^x, -C(O)OH, -C(O)NH₂, C₁₋₆ alquila substituída com zero a 6 R^{1a}, ou -P(O)R^{1c}R^{1c}; ou (ii) -L-R¹; e A, X¹, X², X³, X⁴, Z¹, Z², R¹, R^{1a}, R^{1c}, R², R^{3a}, R^{3b}, R^x, L, a, b, e d são no presente documento definidos. Também são descritos métodos de utilização destes compostos para modular a atividade do receptor do farnesoide X (FXR); composições farmacêuticas compreendendo estes compostos; e métodos de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associada à desregulação de FXR, como fibrose patológica, rejeição de transplante, câncer, osteoporose e distúrbios inflamatórios, usando os compostos e composições farmacêuticas.

