

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 964**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01) A61P 1/18	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/429	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 261/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2018** **PCT/US2018/058315**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019** **WO19089667**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2018** **E 18804187 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023** **EP 3704113**

54 Título: **Compuestos bicíclicos puenteados como moduladores del receptor X farnesoide**

30 Prioridad:

01.11.2017 US 201762580075 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2024

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

YOON, DAVID S.;
ANUMULA, RUSHITH KUMAR;
CHERUKU, SRINIVAS;
HUANG, YANTING;
JURICA, ELIZABETH ANNE;
MENG, WEI;
NARA, SUSHEEL JETHANAND;
NARAYAN, RISHIKESH;
SISTLA, RAMESH KUMAR;
WU, XIMAO y
ZHAO, GUOHUA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 964 964 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos puenteados como moduladores del receptor X farnesoide

- 5 La presente invención se refiere en general a compuestos útiles como moduladores del receptor X farnesoide (FXR), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso en terapia, en especial en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos y afecciones para los que esté indicado un modulador de FXR.

10 El FXR o NR1H4 (subfamilia de receptores nucleares 1, grupo H, miembro 4) es un receptor nuclear que puede activar la expresión de genes diana específicos de manera dependiente del ligando. El FXR se expresa en el hígado, en todo el tubo digestivo, en el colon, en el ovario, en la glándula suprarrenal, en el riñón y en la vesícula biliar y el árbol biliar en seres humanos. El FXR forma un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR) y se une a elementos de respuesta específicos en genes diana para regular la transcripción genética (B. M. Forman *et al.*, Cell 1995; 81: 687; W. Seol *et al.*, Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). El heterodímero FXR/RXR normalmente se une a una repetición invertida de una

15 secuencia hexanucleotídica de consenso (AGGTCA) separada por un único nucleótido, es decir, una secuencia IR-1. Los ligandos fisiológicos relevantes de FXR son los ácidos biliares, incluidos el ácido quenodesoxicólico y su conjugado con taurina (D. J. Parks *et al.*, Science 1999; 284: 1365; M. Makishima *et al.*, Science 1999; 284: 1362). La activación del FXR regula la expresión de múltiples genes que codifican enzimas y transportadores implicados en la síntesis de ácidos biliares, la entrada y la salida del hígado y el intestino, lo que da lugar a una disminución neta del

20 total de ácidos biliares endógenos en un bucle de retroalimentación negativa. El FXR participa en la señalización paracrina y endocrina al regular positivamente la expresión de la citocina factor de crecimiento de fibroblastos 15 (roedores) o 19 (primates), lo que también puede contribuir a la regulación de las concentraciones de los ácidos biliares (Holt *et al.*, Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki *et al.*, Cell Metab 2005; 2: 217). Por lo tanto, se considera que el FXR es un regulador maestro de la homeostasis de los ácidos biliares.

25 Un uso de los agonistas del FXR es para el tratamiento de enfermedades en las que los ácidos biliares están desregulados, incluidas las enfermedades colestásicas (p. ej., cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) que pueden provocar fibrosis, cirrosis, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática y muerte. Si bien las concentraciones elevadas de ácidos biliares en el hígado tienen efectos nocivos, los ácidos biliares también afectan a la microflora y a la integridad del intestino delgado. La obstrucción del flujo de bilis en seres humanos o roedores provoca la proliferación de bacterias intestinales y lesión de la mucosa, lo que puede conducir a una translocación bacteriana a través de la barrera mucosa e infección sistémica (Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154). Los ratones que carecen de FXR tienen niveles elevados de bacterias en el íleon y una barrera epitelial deteriorada, mientras que la activación del FXR intestinal desempeña una función importante en la prevención del

30 crecimiento bacteriano excesivo y el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal (Inagaki *et al.*, Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925). Con el paso del tiempo, los ratones sin FXR presentan de forma espontánea carcinoma hepatocelular y esto puede anularse mediante la reactivación selectiva del FXR en el intestino (Degirolamo *et al.*, Hepatology 61: 161-170). La activación farmacológica del FXR con una molécula pequeña agonista o la expresión transgénica del FXR en el intestino puede normalizar las concentraciones de los ácidos biliares, disminuir la proliferación celular en las vías biliares hepáticas y reducir la infiltración de células inflamatorias, el área necrótica y la fibrosis hepática en modelos de colestasis en roedores (Liu *et al.*, J. Clin. Invest. 2003; 112:1678-1687; Modica *et al.*, Gastroenterology. 2012; 142: 355-365). Algunos de estos efectos beneficiosos observados en modelos preclínicos de colestasis se han trasladado a pacientes humanos y el agonista de FXR, el ácido obeticolico (OCA u OCALIVA™), ha

40 sido aprobado para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ ucm5 03 964. htm).

Además de controlar la homeostasis de los ácidos biliares, los agonistas del FXR regulan la expresión hepática de cientos de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo y transporte del colesterol y los lípidos, la homeostasis de la glucosa, la inflamación, la quimiotaxis y la apoptosis, entre otras vías (Zhan *et al.*, PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger *et al.*, J Hepatol 2016; 64: 1158-1166). Acorde con estos amplios efectos sobre la expresión genética, los agonistas del FXR también se han investigado en modelos preclínicos de fibrosis, cáncer, enfermedades inflamatorias y trastornos metabólicos, incluidos la dislipidemia, la obesidad, la diabetes de tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y el síndrome metabólico (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057).

55 Los agonistas del FXR también se están investigando en ensayos clínicos en seres humanos para el tratamiento de la EHNA, una forma más avanzada de la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (ENA), y complicaciones asociadas. La EHNA es una de las causas más comunes de hepatopatía crónica en el mundo actual (Vernon *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285). Los factores de riesgo para contraer la EHNA incluyen la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. En un ensayo clínico de 6 semanas en pacientes con DM2 y EHNA, el agonista del FXR OCA mejoró de forma estadísticamente significativa la sensibilidad a la insulina y redujo el peso corporal, mostrando efectos beneficiosos sobre algunos de estos factores de riesgo (Mudaliar *et al.*, Gastroenterology 2013; 145: 574-582). La ENA es la forma más grave y progresiva de la EHNA e incluye los signos histológicos de esteatosis hepática, inflamación y degeneración vacuolar con cantidades variables de fibrosis pericelular (Sanyal *et al.*, Hepatology 2015; 61:1392-1405). En un ensayo clínico de 72 semanas

65 en pacientes con EHNA, el OCA mejoró de forma estadísticamente significativa la esteatosis hepática, la inflamación lobular, la degeneración vacuolar de los hepatocitos y la fibrosis según lo evaluado mediante análisis histológicos de

biopsias hepáticas (Neuschwander-Tetri *et al.*, Lancet 2015; 385: 956-965). Estos datos también sugieren el potencial de que los agonistas de FXR muestren mejoras en los resultados clínicos ya que la ENA es la segunda causa principal de carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante de hígado en los Estados Unidos (Wong *et al.*, Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

5 Los documentos EP3034501; WO 2012/087519 y WO 2017/118294 divulgan compuestos que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores X farnesioide.

10 La presente invención proporciona compuestos novedosos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociados con la actividad del receptor X farnesioide (FXR) en un paciente que lo necesite.

Sumario de la invención

15 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb) así como sus subgéneros y especies, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, que son útiles como moduladores del FXR.

20 En otro aspecto, la presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

25 En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar en terapia, ya sea solos o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado con la actividad del receptor X farnesioide (FXR) en un paciente que necesita dicho tratamiento, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, al paciente. La enfermedad, trastorno o afección puede estar relacionado con fibrosis patológica. Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con uno o más compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, por ejemplo, uno o dos, agentes terapéuticos diferentes.

35 Los compuestos de la invención se pueden usar, bien como un único agente o en combinación con otros agentes, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) y cirrosis biliar primaria (PBC). Los compuestos de la invención se pueden usar, bien como un único agente o en combinación con otros agentes, en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

40 Los compuestos de la invención se pueden usar para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que necesita dicho tratamiento.

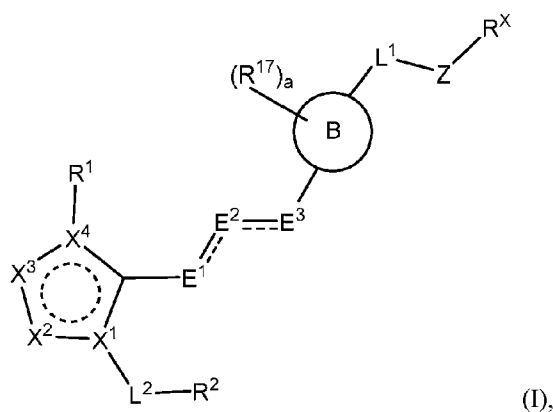
45 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

50 La presente solicitud proporciona compuestos, que incluyen todos los estereoisómeros, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables y de solvato de los mismos, según la fórmula (I). La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y opcionalmente al menos otro agente terapéutico. Además, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y, opcionalmente en combinación con al menos otro agente terapéutico más, para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o trastorno modulado por FXR, tal como, por ejemplo, fibrosis biliar, fibrosis hepática, fibrosis renal, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis biliar primaria (PBC) y fibrosis pancreática.

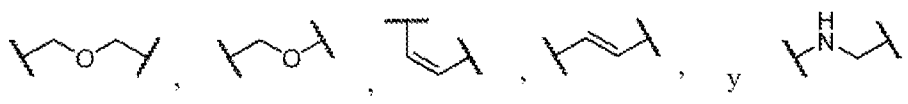
60 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde

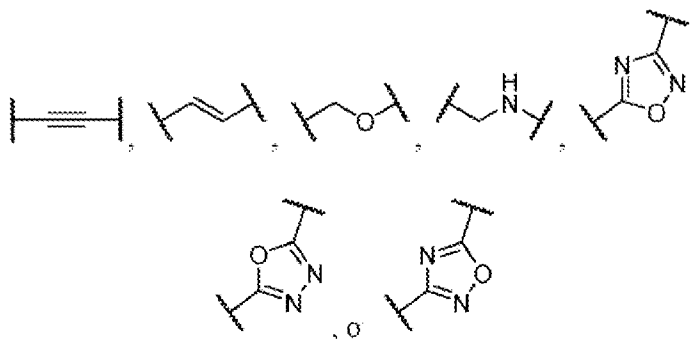
- 5 X^1 y X^4 son cada uno independientemente C o N;
 X^2 y X^3 son cada uno independientemente CR^3 , N, NR^4 , O o S;
 el círculo discontinuo representa un anillo aromático formado por X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y el átomo carbono;
 E^1 , E^2 y E^3 juntos forman un resto seleccionado entre



la línea discontinua es un enlace covalente opcional; por "opcional", se refiere a un enlace covalente que está presente o ausente;
 el anillo B es



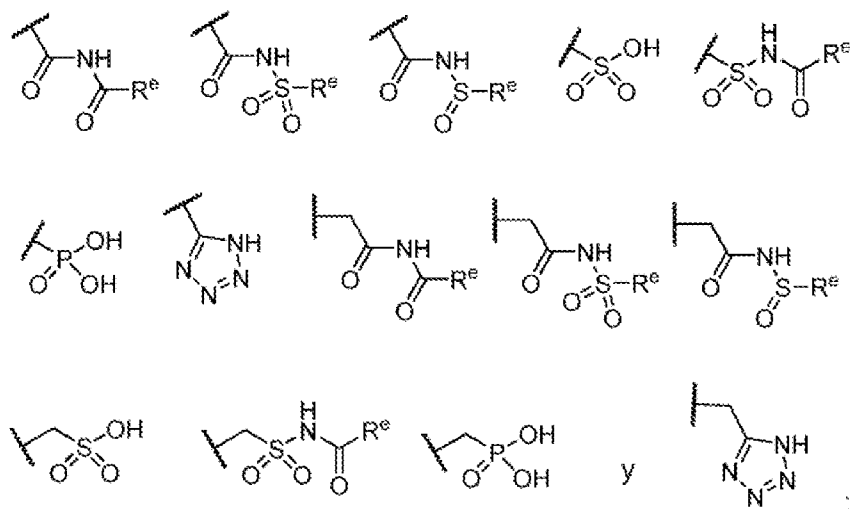
L^1 es un enlace covalente,



Z benzo[d]tiazolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo o quinolinilo, cada uno sustituido con de cero a 3 R^{10} ;
 L^2 es un enlace covalente;

R^x es $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$

R^2 se selecciona entre $-CN$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$,



R^e es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o fenilo;
R¹ es ciclopropilo

R² es fenilo o piridinilo, cada uno independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹⁶

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

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

a es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

R¹⁰ es independientemente F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O(cicloalquilo C₃₋₅) o ciclopropilo;

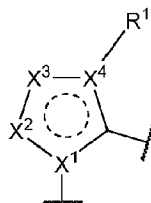
R^{16} es F , Cl , $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ u $-OCF_3$

R^a se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbocíclico, carbocícliclalquilo, heterocíclico y heterocícliclalquilo;

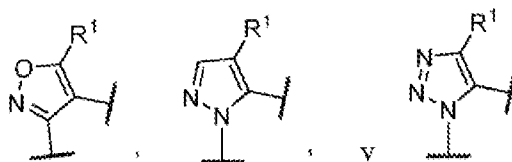
R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o glicosilo;

R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

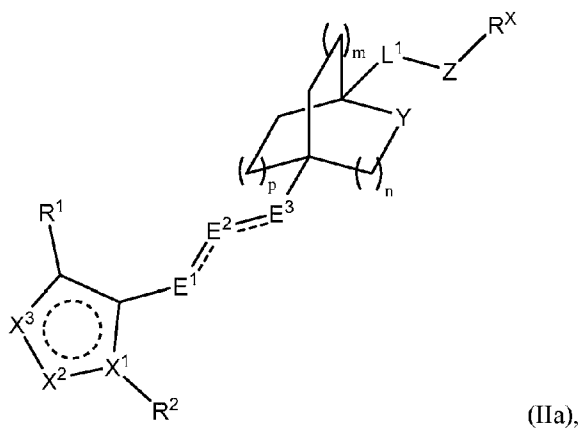
En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), el resto



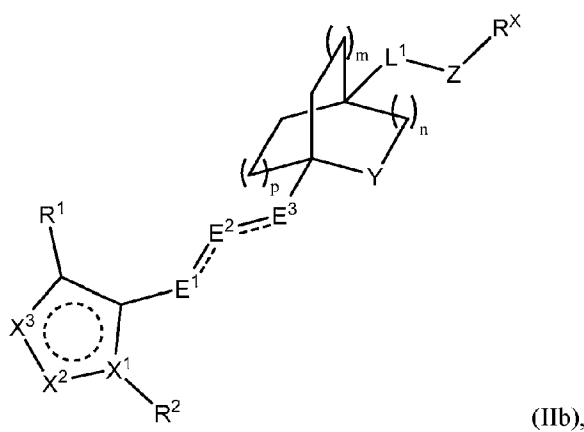
es un resto anular seleccionado entre



En una realización la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se representa por la fórmula (IIa) o (IIb):



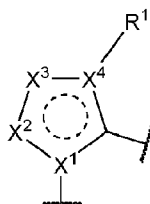
o



5

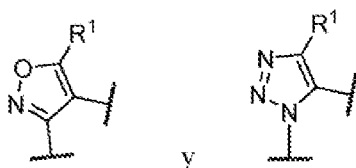
En donde

- 10 X^1 es C o N;
 cada uno de X^2 y X^3 es independientemente CH, N, O o S;
 Y es O o CH_2 ; y
 m, n y p son cada uno independientemente 0 o 1;
 E^1 , E^2 , E^3 , R^1 , R^2 , L^1 , Z y R^x son como se ha definido anteriormente.
- 15 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb), m, n y p son 1; e Y es O o CH_2 .
- En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb), el resto



20

es un resto anular seleccionado entre



En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^1 es C.

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^2 es N.

5 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^3 es O.

En una realización de fórmula (I), X^4 es C.

En una realización de fórmula (I), X^1 es C y X^4 es C.

10

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), uno de X^2 y X^3 es N y el otro de X^2 y X^3 es O.

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^2 es N y X^3 es O.

15 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^2 es O y X^3 es N.

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^1 es C; X^2 es N; y X^3 es O.

En una realización de fórmula (I), X^1 es C; uno de X^2 y X^3 es N y el otro de X^2 y X^3 es O; y X^4 es C.

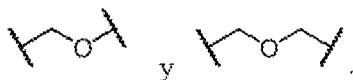
20

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

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

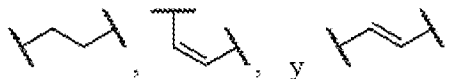
25 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), X^1 es N; X^2 es N; y X^3 es N.

En una realización de fórmula (I), E^1 , E^2 y E^3 juntos forman un resto seleccionado entre



30

En una realización de fórmula (I), E^1 , E^2 y E^3 juntos forman un resto seleccionado entre



35 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 R^{16} .

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), R^2 es fenilo sustituido con de cero a 2 R^{16} .

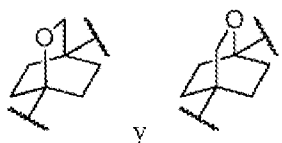
40 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), R^2 es piridinilo sustituido con de cero a 2 R^{16} .

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), el anillo B es



45

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), el anillo B ring es un resto seleccionado entre



50 En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), el anillo B es



En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), el anillo B es



5

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o fórmula (IIb), L^1 es un enlace covalente.

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), Z es fenilo sustituido con de cero a 2 R^{10} .

10

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), Z es piridinilo sustituido con de cero a 2 R^{10} .

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), Z es benzo[d]tiazolilo sustituido con de cero a 2 R^{10} .

15

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), Z es quinolinilo sustituido con de cero a 2 R^{10} .

En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), R^x es $-C(O)OH$ o $-CH_2C(O)OH$.

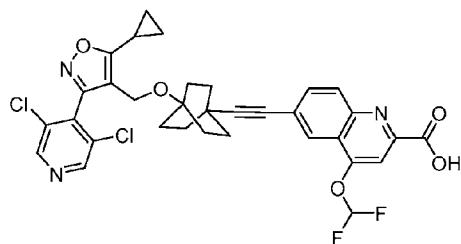
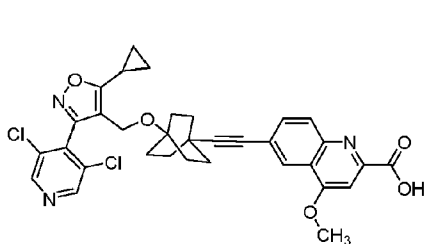
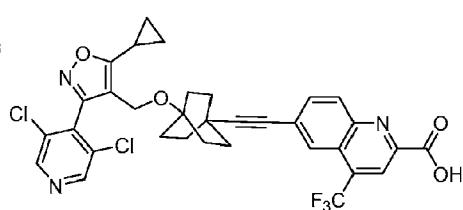
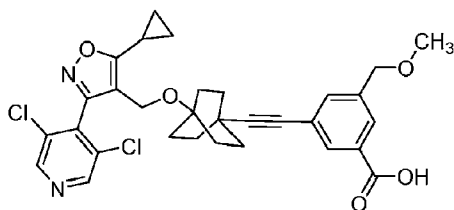
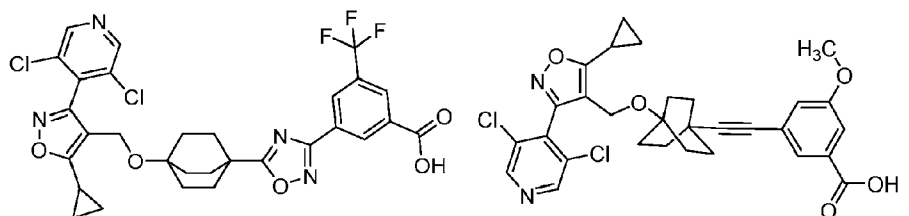
En una realización de fórmula (I), fórmula (IIa) o (IIb), R^x es $-C(O)OH$.

20

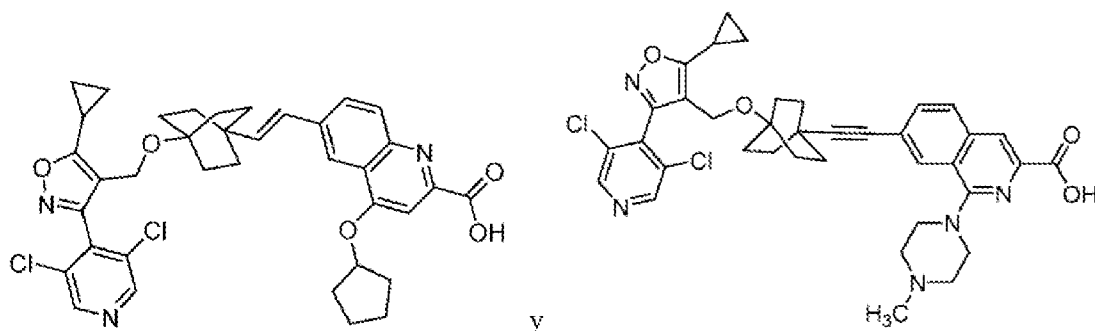
En una realización de fórmula (I), a es cero o 1.

En una realización de fórmula (I), a es cero.

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde dicho compuesto se selecciona entre:



30



En una realización, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos seleccionados entre uno cualquiera de los ejemplos según se describen en la memoria descriptiva o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

II. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIDADES TERAPÉUTICAS Y COMBINACIONES

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para elaborar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un producto intermedio para elaborar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con desregulación de los ácidos biliares en un paciente que necesita dicho tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad del receptor X farnesoide (FXR) en un paciente que necesita dicho tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de la enfermedad, el trastorno o la afección.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso para provocar un efecto agonizante del receptor X farnesoide (FXR) en un paciente.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección que está asociada con disfunción del FXR incluye fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos o colestásicos.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección está asociada con fibrosis, que incluye fibrosis hepática, biliar, renal, cardíaca, dérmica, ocular y pancreática.

En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección está asociada con trastornos de proliferación celular, tales

como cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer incluye crecimiento de tumor sólido o neoplasia. En otras realizaciones, el cáncer incluye metástasis tumoral. En algunas realizaciones, el cáncer es de hígado, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grueso, riñón, próstata, vejiga, sangre, huesos, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, genitales, tracto genitourinario, cabeza, laringe, pulmón, tejido muscular, 5 cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, piel, bazo, estómago, testículo o tiroides. En otras realizaciones, el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma.

Los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad del FXR que se pueden prevenir, modular o tratar según la presente invención incluyen, rechazo de trasplante, trastornos fibróticos (por ejemplo, fibrosis 10 hepática, fibrosis renal), trastornos inflamatorios (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD)), así como trastornos de proliferación celular (por ejemplo, cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos).

Los trastornos fibróticos, trastornos inflamatorios, así como trastornos de proliferación celular que son adecuados para 15 prevenir o tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica (NASH), hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis inducida por fármacos, cirrosis biliar, hipertensión portal, fallo regenerativo, hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático, nefropatía, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), secreción pancreática anormal, hiperplasia benigna de próstata, enfermedad neuropática de la vejiga, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA, nefropatía inducida por fármacos o trasplante, nefropatía autoinmunitaria, nefritis por lupus, fibrosis hepática, fibrosis renal, enfermedad renal crónica (CKD), enfermedad renal diabética (DKD), fibrosis dérmica, queloides, esclerosis sistémica, esclerodermia, fibrosis inducida por virus, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), 25 enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía intersticial habitual (UIP), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar familiar, fibrosis de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fiebre aftosa, cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor neuropático, neuropatía periférica, degeneración macular senil (AMD), glaucoma, fibrosis ocular, cicatrices corneales, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial cicatrización de cirugía de filtración de glaucoma, enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico; formación de queloides como resultado de cicatrización anormal de heridas; fibrosis producida después de trasplante de órgano, mielofibrosis y fibroides. En una realización, la presente invención 35 proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular, que comprende su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el 50 tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otro u otros agentes terapéuticos, tales como uno o más agentes terapéuticos antifibróticos y/o antiinflamatorios.

55 En una realización, uno o más agentes terapéuticos adicionales usados en las composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: inhibidores de los receptores de TGFβ (por ejemplo, galunisertib), inhibidores de la síntesis de TGFβ (por ejemplo, pirfenidona), inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cinasas receptoras del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (por ejemplo, nintedanib), anticuerpo monoclonal humanizado anti-integrina αvβ6 (por ejemplo, 3G9), pentraxina-2 humana recombinante, amiloide P sérico recombinante humano, anticuerpo recombinante humano contra TGFβ-1, -2 y -3, antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, macitentan), interferón gamma, inhibidor de cinasa amino terminal c-Jun (JNK) (por ejemplo, 4-[[9-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-trans-ciclohexanol, ácido 3-pentilbencenoacético (PBI-4050), derivado de porfirina tetra sustituido que contiene manganeso (III), anticuerpo monoclonal dirigido a eotaxina-2, anticuerpo de interleucina-13 (IL-13) (por 65 ejemplo, lebrikizumab, tralokinumab), anticuerpo biespecífico dirigido a interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13),

agonista del receptor de taquicinina NK1 (por ejemplo, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-sustancia P), cintredequina besudotox, derivado de ADN recombinante humano, anticuerpo monoclonal kappa IgG1 para factor de crecimiento conectivo y anticuerpo kappa IgG1 completamente humano, selectivo para el ligando 2 de quimiocina CC (por ejemplo, carlumab, CCX140), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (por ejemplo, sildenafil),
 5 agentes para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias tales como antagonistas muscarínicos (por ejemplo, tiotropio, bromuro de ipatropio), antagonistas β₂ adrenérgicos (por ejemplo, salbutamol, salmeterol), corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluticasona), agentes inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, rapamicina, pimecrolimus) y agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de afecciones fibróticas, tales como la fibrosis hepática, biliar y renal, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis no
 10 alcohólica (ENA), fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y esclerosis sistémica. Los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de dichas afecciones fibróticas incluyen, agonistas de FXR (por ejemplo OCA, GS-9674 y LJN452), inhibidores de LOXL2 (por ejemplo, simtuzumab), antagonistas de LPA1 (por ejemplo, BMS-986020 y SAR 100842), moduladores de PPAR (por ejemplo, elafibrinor, pioglitazona y saroglitazar, IVA337), inhibidores de SSAO/VAP-1 (por ejemplo, PXS-4728A y SZE5302), inhibidores de ASK-1 (por ejemplo, GS-4997 o selonsertib),
 15 inhibidores de ACC (por ejemplo, CP-640186 y NDI-010976 o GS-0976), miméticos de FGF21 (por ejemplo, LY2405319 y BMS-986036), inhibidores de caspasa (por ejemplo, emricasan), inhibidores de NOX4 (por ejemplo, GKT137831), inhibidor de MGAT2 (por ejemplo, BMS-963272), inhibidores de integrina α_V (por ejemplo, abituzumab) y conjugados de ácidos biliares/ácidos grasos (por ejemplo, aramchol). Los agonistas de FXR de diversas realizaciones de la presente invención se pueden usar también en combinación con uno o más agentes terapéuticos
 20 tales como los inhibidores de CCR2/5 (por ejemplo, cenicriviroc), inhibidores de galectina-3 (por ejemplo, TD-139, GR-MD-02), antagonistas del receptor de leucotrieno (por ejemplo, tipelukast, montelukast), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, remogliflozina), agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, liraglutida y semaglutida), inhibidores de FAK (por ejemplo, GSK-2256098), antagonistas inversos de CB1 (por ejemplo, JD-5037), agonistas de CB2 (por ejemplo, APD-371 y JBT-101), inhibidores de autotaxina (por ejemplo, GLPG1690), inhibidores de la prolil
 25 ARNt sintetasa (por ejemplo, halofugenona), agonistas de FPR2 (por ejemplo, ZK-994) y agonistas de THR (por ejemplo, MGL-3196). En otra realización, uno o más agentes terapéuticos adicionales usados en las composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de agentes inmunooncológicos, tales como alemtuzumab, atezolizumab, ipilimumab, nivolumab, ofatumumab, pembrolizumab y rituximab.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante
 35 inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal, que incluye la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios generalmente aceptados en la materia para la administración de agentes biológicamente
 45 activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se
 50 formulan según diferentes factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir diversos ingredientes y
 55 aditivos diferentes, además del agente activo, estando incluidos dichos ingredientes adicionales en la formulación por distintas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición (1990).

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos, usando un compuesto o una composición de la presente invención. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen uno o
 60 más de los siguientes: reducir la gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, trastorno o afección; disminuir la extensión de o provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección; estabilizar la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, prevenir o retrasar el agravamiento de la enfermedad,

trastorno o afección); retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección; aliviar la enfermedad, trastorno o patología; disminuir la dosis de una o más de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, trastorno o afección; y/o aumentar la calidad de vida.

- 5 El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

- 10 A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg al día y, lo más preferentemente, entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosificaciones más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

- 20 Habitualmente los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y conformes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

- 25 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener desde aproximadamente 0,1 miligramo hasta aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

- 30 Una cápsula habitual para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 mesh y se envasa en una cápsula de gelatina n. 1.

- 35 Una preparación inyectable habitual se produce colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizándolo y sellándolo asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

- 40 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, inhibidores de ASK-1, antagonistas de CCR2/5, inhibidores de autotaxina, antagonistas del receptor de LPA1 u otro material farmacéuticamente activo.

- 45 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes indicadas anteriormente o como determine de otro modo un experto habitual en la materia.

- 50 En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe la posibilidad de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola forma farmacéutica, se formulan de tal modo que, aunque los principios activos estén combinados en una sola forma farmacéutica, se minimice el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solamente minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto intestinal de modo que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que más bien, se libera en los intestinos. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación mantenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación mantenida puede además estar recubierto entéricamente de modo que la liberación de este componente tenga lugar solamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación mantenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, como se conocen en la materia, para separar más los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

- 65 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente

invención, tanto si se administran en una única forma farmacéutica o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de otros agentes terapéuticos. Por "administrar en combinación" o "terapia de combinación" se refiere a que el compuesto de la presente invención y uno o más, preferentemente de uno a tres, de otros agentes terapéuticos se administra de forma concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en distintos momentos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cercano en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

- 15 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como patrón de calidad o control, en pruebas o ensayos que implican agonistas del FXR. Dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que implica actividad agonista del FXR. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estaría realizando de manera apropiada y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. A la hora de desarrollar nuevos ensayos o protocolos, los compuestos según la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

- 25 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de dislipidemias y las secuelas de las mismas. En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de fibrosis o las secuelas de la misma. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y el segundo recipiente se refiere a que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

- 35 El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte y/o venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente incluya un frasco, jarra, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para elaborar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

- 40 El segundo recipiente es uno que se utiliza para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto del envase puede estar unido físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto del envase se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté físicamente unido mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

- 50 El prospecto del envase es un rótulo, etiqueta, marcador, que proporciona la información relacionada con la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información proporcionada normalmente la determinará el organismo de control gubernamental de la zona en la que se va a comercializar el artículo manufacturado (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con reverso adhesivo) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

III. DEFINICIONES

- 60 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dados abarcarán todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de los mismos cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas anulares, pueden estar también presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la

presente invención se describen y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o en formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se pueden preparar formas ópticamente activas mediante resolución de las formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios elaborados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen tanto en forma libre (neutra) como de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o ácido libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las cuales los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" significa uno o más compuestos abarcados por una cualquiera de las fórmulas (I), (IIa) y (IIb), o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Mientras que "alquilo" representa un radical alifático, saturado, monovalente (tal como etilo), "alquilenilo" representa un radical alifático, saturado, bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. "Alquilenilo C₁ a C₁₀" o "alquilenilo C₁₋₁₀", pretende incluir grupos alquilenilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquilenilo C₁ a C₆" o "alquilenilo C₁₋₆" representa alquilenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza con otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₆" o "alquilenilo C₆", se pretende indicar un enlace directo.

A menos que se indique de otro modo, la expresión "alquilo inferior", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen de 1 a 8 carbonos, y los términos "alquilo" y "alq" como se emplean en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃), un alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃), un alquilaminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂) o un tioalquil éter (e.g., -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂) o un grupo alquil tiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno o dos, dobles enlaces carbono-carbono, que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Mientras que "alquenilo" representa un radical monovalente, "alquenileno" representa un radical bivalente. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Mientras que "alquinilo" representa un radical monovalente, "alquinileno" representa un radical bivalente. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

- Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo", "carbocicilalquilo" o "heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo, heteroarilo, carbocicilo o heterocicilo, respectivamente. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo. El grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono y de 0 a 5 heteroátomos, por ejemplo, el resto alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.
- El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃. "Bencilo" también se puede representar por la fórmula "Bn".
- La expresión "alcoxi inferior", "alcoxi" o "alquiloxi", "ariloxi" o "aralcoxi" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno. "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir los grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio inferior", "alquiltio", "tioalcoxi", "ariltio" o "aralquiltio" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo como se ha definido anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.
- El término "alcanoílo" o "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo puede estar representado por alquil-C(O)-. "Alquil C₁ a C₆carbonilo" (o alquilcarbonilo), pretende incluir grupos alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆-C(O)-.
- El término "alquilsulfonilo" o "sulfonamida", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo o amino unido a un grupo sulfonilo. Por ejemplo, el alquilsulfonilo puede estar representado por -S(O)₂R', mientras que la sulfonamida puede estar representada por -S(O)₂NR^cR^d. R' es alquilo C₁ a C₆; y R^c y R^d son como se definen a continuación para "amino".
- El término "carbamato", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a oxígeno unido a un grupo amido. Por ejemplo, el carbamato puede estar representado por N(R^cR^d)-C(O)-O-, y R^c y R^d son como se definen a continuación para "amino".
- El término "amido", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, amido puede estar representado por N(R^cR^d)-C(O)-, y R^c y R^d son como se definen a continuación para "amino".
- El término "amino" se define como -NR^{c1}R^{c2}, en donde R^{c1} y R^{c2} son independientemente H o alquilo C₁₋₆; o, como alternativa, R^{c1} y R^{c2}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi y aminoalquilo. Cuando R^{c1} o R^{c2} (o ambos) es alquilo C₁₋₆, el grupo amino también se puede denominar alquilamino. Los ejemplos de grupo alquilamino incluyen, -NH₂, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino.
- El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo amino. Por ejemplo, aminoalquilo puede estar representado por N(R^{c1}R^{c2})-alquilen-. Aminoalquilo "C₁ a C₆" o "C₁₋₆" (o aminoalquilo), pretende incluir grupos aminoalquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.
- El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, prefiriéndose cloro o flúor.
- "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. "Haloalquilo C₁ a C₆" o "haloalquilo C₁₋₆" (o haloalquilo), pretende incluir grupos haloalquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena tanto ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF₃CH₂, CF₃ o CF₃CF₂CH₂.
- "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi

C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-. El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como polifluoroalcoxi, por ejemplo, CF₃CH₂O, CF₃O o CF₃CF₂CH₂O.

"Hidroxialquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena tanto ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más hidroxilos (OH). "Hidroxialquilo C₁ a C₆" (o hidroxialquilo), pretende incluir grupos hidroxialquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas anulares mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en la definición de "cicloalquilo".

El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclados, que incluyen sistemas anulares mono, bi o policíclicos. "Cicloheteroalquilo C₃ a C₇" o "cicloheteroalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloheteroalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo y pirazinilmetilo, están incluidos en la definición de "cicloheteroalquilo".

Como se usa en el presente documento, el término "azaciclilo" se refiere a un cicloheteroalquilo que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de grupos azaciclilo incluyen, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros (que incluye bicíclico o tricíclico), cualquiera de los cuales puede estar saturado o parcialmente insaturado. Es decir, el término "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico" incluye, cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos o de 3 a 6 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensados a 1 o 2 anillos, según se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado o parcialmente insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura

estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", según se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos), que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno y fenantrano. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). En una realización, el término "arilo" representa grupos aromáticos monocíclicos y

10 bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, el "arilo", "arilo C₆ o C₁₀", "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, seleccionados entre -OH, -OCH₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H y -CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende significar un anillo estable heterocíclico monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (que incluye bicíclico o tricíclico) que está saturado o parcialmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye un grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo carbocíclico o un anillo (por ejemplo, benceno). Es decir, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye sistemas anulares no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo es superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, azetidino, piperazino, piperidino, piperidono, piperono, piranilo, morfolino, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, morfolino, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende
indicar un sistema anular heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos
de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De
los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo
heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo
40 anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros el cual está saturado, parcialmente insaturado o
insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición
de que el primer anillo no es benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo es superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de grupo heterocíclico bicíclico son, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroquinolino, 2,3-dihydrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo.

Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

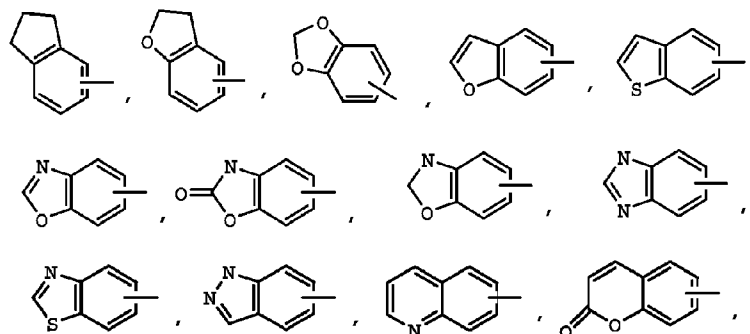
60 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos) estables, que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, 65 carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente,

si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilo incluyen, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendiofenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatianoilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen, piridinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo. Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

A menos que se indique de otro modo, "carbociclilo" o "heterociclilo" incluye de uno a tres anillos adicionales condensados al anillo carbocíclico o al anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo,

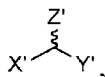


y puede estar opcionalmente sustituido mediante átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenoilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfínilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfínilo, arilsulfínalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquil indicados en el presente documento.

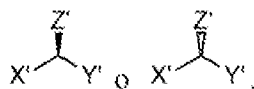
Cuando cualquiera de los términos alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, el número de átomos de carbono y miembros del anillo son los mismos que los definidos en los términos por sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxi, alquilalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio, cada uno independientemente contiene el número de átomos de carbono que son los mismos que se han definido para el término "alquilo", tal como de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono. De manera similar, cicloalcoxi, heterocicliloxi, cicloalquilamino, heterociclilamino, aralquilamino, arilamino, ariloxi, aralquiloxi, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, cada uno independientemente contiene miembros del anillo que son iguales a los definidos para los términos "cicloalquilo", "heterociclilo", "arilo" y "heteroarilo", tales como de 3 a 6 miembros, de 4 a 7 miembros, de 6 a 10 miembros, de 5 a 10 miembros, 5 o 6 miembros.

Según una convención usada en la materia, un enlace que señala una línea en negrita, tal como  como se usa en las fórmulas estructurales en el presente documento, representa el enlace que es el punto de unión del resto o el sustituyente al núcleo o la estructura principal.

- 5 Según una convención usada en la materia, un enlace ondulado o sinuoso en una fórmula estructural, tal como



- 10 se usa para representar un centro estereogénico del átomo de carbono al cual X', Y' y Z' están unidos y se pretende representar a ambos enantiómeros en una única figura. Es decir, una fórmula estructural con dicho enlace ondulado denota cada uno de los enantiómeros por separado, tal como



- 15 así como una mezcla racémica de los mismos. Cuando un enlace ondulado o sinuoso está unido a un resto doble enlace (tal como C=C o C=N), este incluye los isómeros geométricos *cis*- o *trans*- (o *E*- y *Z*-) o una mezcla de los mismos.

- 20 En el presente documento se entiende que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o de otro modo enlazado a un sustrato designado mediante diferentes átomos en el anillo sin denotar un punto de unión específico, entonces se pretenden todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2, 3 o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2 o 3-tienilo y así sucesivamente.

- 25 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

- 30 Un experto en la materia reconocerá qué sustituyentes y otros restos de los compuestos de la presente invención deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que es suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil, el cual se puede formular en una composición farmacéuticamente estable aceptable. Se contempla que los compuestos de la presente invención que tienen dicha estabilidad están dentro del alcance de la invención.

- 35 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato. La expresión "ion metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tales como sodio, potasio o litio e iones de metales alcalinotérreos tales como calcio, así como cinc y aluminio.

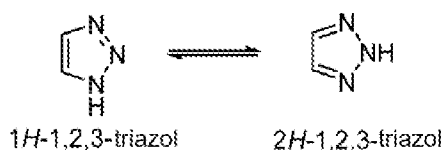
- 40 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido al átomo de carbono o al heteroátomo) está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace forme parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). El término "sustituido" en referencia a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, se refiere a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos al carbono o al heteroátomo, está cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno.

- 55 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R, entonces dicho grupo está sin sustituir cuando está sustituido con 0 grupos R o está sustituido con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y que son fácilmente intercambiables por la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá con facilidad que un 1,2,3-triazol existe en dos formas tautoméricas como se ha definido anteriormente:



Por lo tanto, esta divulgación pretende cubrir todos los tautómeros posibles incluso cuando una estructura representa solamente uno de ellos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales, que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, estos pueden formar sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, que está sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por halógeno como ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina) o ácido benzoico o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil o arilsulfónicos (C_1 - C_4) que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metil- o p-toluen-sulfónico. También se pueden formar sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicional presente. Los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo $COOH$) también pueden formar sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amonio o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etilo, *tert*-butilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributil o dimetil-propilamina o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Pueden formarse además las sales internas correspondientes. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, también están incluidas.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo básico incluyen monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio

y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente activas.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener forma de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo es un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, abarca tanto los profármacos basados en el resto ácido carboxílico, es decir, "ésteres profármacos" como los profármacos basados en el resto mimético de arginina, es decir, "profármacos de miméticos de arginina". Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre.

Los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi que puede formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, es decir, "ésteres de profármacos", hidrolizándose en el cuerpo para proporcionar los compuestos de la presente invención *per se*. Los ejemplos de los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen alquilo C₁ a C₆, alquilbencilo C₁ a C₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloilo ximetilo o propionilo ximetilo), alcocarbonilo C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo ximetilo o etoxicarbonilo ximetilo, glicilo ximetilo, fenilglicilo ximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y las cefalosporinas. Dichos ésteres se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la materia. Los "ésteres de profármaco" se pueden formar haciendo reaccionar el resto ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención con alcohol alquílico o arílico, haluro o sulfonato empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Además, son bien conocidas en la materia distintas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

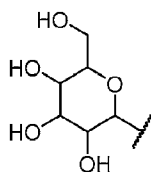
La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. *et al.*, Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587, (2018).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (símbolo D o ²H) y tritio (símbolo T o ³H). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la materia.

El término "glicosilo" significa un radical libre monovalente o un resto sustituyente obtenido al eliminar el grupo hidroxilo hemiacetal de la forma cíclica de un monosacárido y, por extensión, de un oligosacárido inferior. En una realización, el grupo glicosilo tiene la estructura siguiente:



Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat." para saturado, "SFC" para cromatografía de fluidos supercríticos, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Abreviaturas

Las abreviaturas siguientes se emplean en los esquemas, ejemplos y otros sitios en el presente documento:

AcOH = ácido acético
 AIBN = azobisisobutironitrilo
 BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
 CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 DCE = dicloroetano
 DCM = CH₂Cl₂ = cloruro de metileno
 DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
 DIEA = base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 DME = 1,2-dimetoxietano
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMP = peryodinano de Dess-Martin
 DMSO = dimetilsulfóxido
 DPPA = difenilfosforil azida
 dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 HATU = 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
 HBTU = hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio
 HCl = ácido clorhídrico
 HOBT = hidroxibenzotriazol
 H₂SO₄ = ácido sulfúrico
 K₂CO₃ = carbonato potásico
 K₂HPO₄ = fosfato potásico dibásico
 KMnO₄ = permanganato potásico
 KOH = hidróxido potásico
 KOtBu = *tert*-butóxido potásico
 LAH = hidruro de litio y aluminio
*m*CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
 MeCN = acetonitrilo
 MeOH = metanol
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 NaBH₄ = borohidruro de sodio
 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
 NBS = *N*-bromosuccinimida

NCS = *N*-clorosuccinimida

NH₄Cl = cloruro de amonio

NMP = *N*-metil-2-pirrolidona

PCC = clorocromato de piridinio

5 Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

aducto de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ = [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano

Pd(PPh₃)₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

PDC = dicromato de piridinio

PE = éter de petróleo

10 Ph₃P = trifenilfosfina

PyBOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

SiO₂ = dióxido de silicio

T3P = anhídrido propilfosfónico

TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

15 TEA = Et₃N = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

20 IV. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

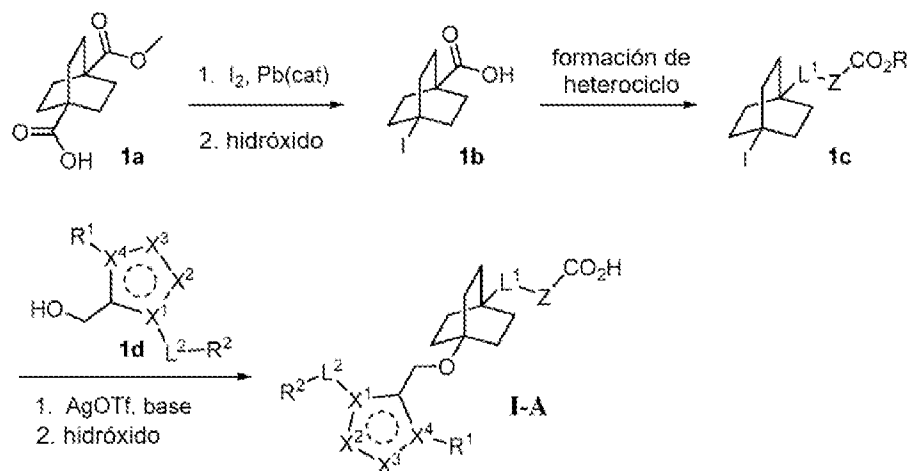
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la materia de la química de síntesis orgánica, o variaciones de los mismos, según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o mezcla disolvente apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para las transformaciones que se van a realizar. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. En ocasiones esto requerirá una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se puede encontrar un compendio particularmente útil de los métodos de síntesis que pueden ser aplicables a la preparación de los compuestos de la presente invención en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que reconocerá fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica comprende que la funcionalidad presente en las diversas porciones de la molécula señalada debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula (I) que entran dentro de una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y se deberán usar métodos alternativos. Se puede encontrar un compendio particularmente útil de los métodos de síntesis que pueden ser aplicables a la preparación de los compuestos de la presente invención en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989).

ESQUEMAS GENÉRICOS

55 Los compuestos de la presente invención, representados por la fórmula (I), fórmula (IIa), fórmula (IIb) o cualquier subgénero o especie de los mismos, se puede preparar según las rutas generales mostradas en los ESQUEMAS 1 a 18 siguientes.

ESQUEMA 1



El esquema 1 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-A (un subconjunto de la fórmula I) en donde: L¹ = anillo heteroarilo de 5 miembros. Z = anillo arilo de 6 miembros arilo o heteroarilo de 5 a 10.

5

Un experto habitual en la materia puede preparar el alcohol heteroaril metilo, compuesto 1d, usando numerosos y bien establecidos procedimientos, encontrándose ejemplos representativos en el documento WO 2012/087519 (Tully, D. C., *et al.*), documento WO 2009/012125 (Genin, M. J., *et al.*) y documento WO 2008/051942 (Navas, F. *et al.*).

- 10 El material de partida ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico 1a está disponible en el mercado, o se puede preparar a partir de procedimientos conocidos por un experto habitual en la materia (Kiesman W. F. *et al.*, documento WO 2001/034610). El ácido 1a se puede yodar mediante una reacción clásica de Hunsdieker (Al Hussainy, R. *et al.* J. Med. Chem. 2011, 54, 3480-3491) o, como alternativa, aplicando métodos de fotoquímica descritos en J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1936-1944 (véase Kuduva, S. S., *et al.*; yodación fotoquímica de cubanos cabeza de puente). La posterior hidrólisis del éster metílico con una base de hidróxido alcalino puede proporcionar el ácido 1b.

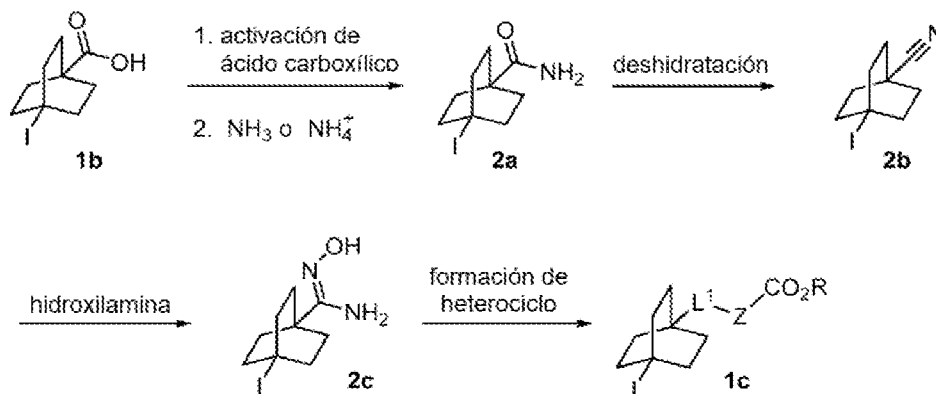
Formación del heterociclo (L¹). Un experto habitual en la materia puede convertir el resto ácido carboxílico del compuesto 1b se puede convertir a distintos heterociclos (L¹) usando numerosos métodos establecidos, que incluyen:

- 20 L¹ = 1,2,4-oxadiazol (Z = 3-arilo o 3-heteroarilo) (L¹ unido al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 5 del 1,2,4-oxadiazol). El ácido 1b se puede acoplar con diferentes aril (o heteroaril) amida oximas usando un reactivo de acoplamiento de enlace a amida común (por ejemplo, CDI, BOP, EDC) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, tolueno, THF, 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. El producto intermedio acídico resultante se puede ciclar posteriormente a 1,2,4-oxadiazol a temperatura elevadas (de 60 °C a 110 °C). Las amida oximas se pueden sintetizar a partir de los nitrilos de arilo (o heteroarilo) correspondientes mediante reacción con hidroxilamina (véase Hirawat, S., *et al.*, documento WO 2006/110483; procedimiento general para la preparación de amida oxima).
- 25 L¹ = 1,3,4-oxadiazol (Z = 5-arilo o 5-heteroarilo) o L¹ = 1,3,4-tiadiazol (Z = 5-arilo o 5-heteroarilo) (L¹ unido al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 2 de 1,3,4-oxa(tia)diazol). El ácido 1b se puede acoplar con 3-(hidrazincarbonil)benzoato de metilo (Bradner, J. E., *et al.*, documento WO 2014/071247), usando un reactivo de acoplamiento de enlace a amida habitual (por ejemplo, EDC, PyBOP, T3P) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, MeCN). La hidrazida acíclica intermedia se puede ciclar después tanto a 1,3,4-oxadiazol como a 1,3,4-tiadiazol usando respectivamente, ácido 4-toluenosulfónico (Stabile, P. *et al.* Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4801-4805) o pentasulfuro fosforoso (Yoshida, S., *et al.* Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 1252-1260).
- 30 L¹ = oxazol o tiazol (Z = 2-arilo o 2-heteroarilo) (L¹ unido al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 4 de oxazol o tiazol). Un experto habitual en la materia puede activar el ácido 1b can mediante acilación usando cualquier número de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo), en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF), a temperaturas que varían entre -30 °C a 25 °C. El ácido intermedio activado se puede hacer reaccionar con trimetilsilildiazometano en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, éter dietílico, THF, DCM) a temperaturas que varían entre -5 °C a 5 °C. La diazocetona resultante se puede hidrolizar en condiciones ácidas (HCl) para generar la 2-cloroetanona intermedia. La ciclación a oxazol o tiazol se puede realizar mediante la reacción siguiente del resto 2-cloroetanona con aril o heteroaril carboxamida primaria (o tiocarboxamida, respectivamente) en un disolvente etéreo (1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (175 °C, cerrado herméticamente).
- 35 L¹ = 1H-imidazol (Z = 2-arilo o 2-heteroarilo) (L¹ se unió al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 4 de 1H-imidazol). La ciclación a 1H-imidazol se puede mediante la reacción de la aril o heteroaril amidina con la 2-cloroetanona intermedia descrita para la síntesis de L¹ = oxazol o tiazol (*supra*). La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (60 °C a 105 °C). Un experto habitual en la materia puede preparar aril o heteroaril amidinas usando uno de los numerosos
- 40
- 45

métodos publicados. Uno de dichos métodos es mediante reacción del nitrilo de arilo o heteroarilo correspondiente con amoniaco ("Preparation of amidine salts by reaction of nitriles with ammonium salts in the presence of ammonia." Schaefer, F. C. *et al.* J. Org. Chem. 1962, 27, 1255-1258).

- 5 El yoduro 1c se puede desplazar con el alcohol 1d en presencia de triflato de plata y base (por ejemplo, piridina, 2,6-lutideno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina). La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual, puede proporcionar compuestos de fórmula I-A.

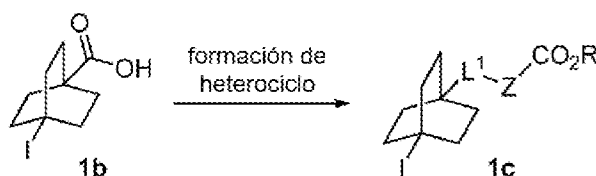
ESQUEMA 2



- 10 El esquema 2 describe una síntesis alternativa del compuesto 1c (véase el esquema 1), en donde: L¹ = 1,2,4-oxadiazol. Z = 5-arilo o 5-heteroarilo. L¹ se unió al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 3 del 1,2,4-oxadiazol.

- 15 Un experto habitual en la materia puede activar el ácido 1b por acilación usando cualquier número de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, metilo o etilcloroformiato), en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF), a temperaturas que varían entre -30 °C a 0 °C. El ácido intermedio activado se puede hacer reaccionar con amoniaco o amonio (por ejemplo, NH₃(g), NH₄Cl) para generar la amida primaria 2a. La amida 2a se puede convertir en el nitrilo 2b usando un agente de deshidratación (por ejemplo, oxiclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, anhídrido trifluoroacético). El nitrilo 2b se puede convertir en la amida oxima 2c usando hidroxilamina (Véase Hirawat, S., *et al.*, documento WO 2006/110483; procedimiento general para la conversión de nitrilos en amida oximas), y acoplar después con diversos ácidos arilo o heteroarilo usando un reactivo de acoplamiento unido a amida (por ejemplo, CDI, BOP, EDC) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, tolueno, THF, 1,4-dioxano). La ciclación se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C) para formar el compuesto 1c. Los métodos descritos en el esquema 1 se pueden usar para convertir 1c en los compuestos de fórmula I-A.

ESQUEMA 3



- 30 El esquema 4 describe una síntesis alternativa del compuesto 1c (Esquema 1), en donde: L¹ = enlace covalente. Z = anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros. Z se unió al anillo biciclo[2.2.2]octano en la posición 2 del heteroarilo.

- Formación de heterociclo. Un experto en la materia puede convertir el resto ácido carboxílico del compuesto 1b en diversos heterociclos usando numerosos métodos conocidos y bien establecidos, que incluyen: Benzotiazol. Método A: El ácido 1b se puede acoplar con 2-aminobencenotiol sustituido (Véase en general Chedekel, M. R., *et al.* Synth. Commun. 1980, 10, 167-173; síntesis de diversos 2-aminobencenotioles), usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida común (por ejemplo, BOP, T3P, EDC) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DCE, THF). La reacción de acoplamiento se puede realizar a temperaturas elevadas (60 °C a 80 °C) realizando de este modo la formación *in situ* del benzotiazol ciclado.

Método B: Como alternativa, el ácido 1b se puede acoplar con 2-cloroanilina sustituida (gran disponibilidad en el mercado) usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida habitual (por ejemplo, T3P, BOP) o activando el ácido 1b para acilación usando cualquier número de reactivos comunes (por ejemplo, cloruro de oxalilo, tionilo cloruro, oxiclорuro de fósforo). La carboxamida resultante se puede tratar con reactivo de Lawesson a temperatura elevada (120 °C) para realizar la conversión de la carboxamida en tiocarboxamida. La ciclación a benzotiazol puede realizarse mediante tratamiento con hidruro sódico en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperatura elevada (130 °C).

Benzoxazol. El ácido 1b se puede acoplar con 2-aminofenol sustituido (ampliamente disponible en el mercado) usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida común (por ejemplo, BOP, EDC), en disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, THF). Se puede llevar a cabo ciclación a temperatura elevadas (115 °C) en presencia de una cantidad catalítica de ácido (ácido p-toluenosulfónico).

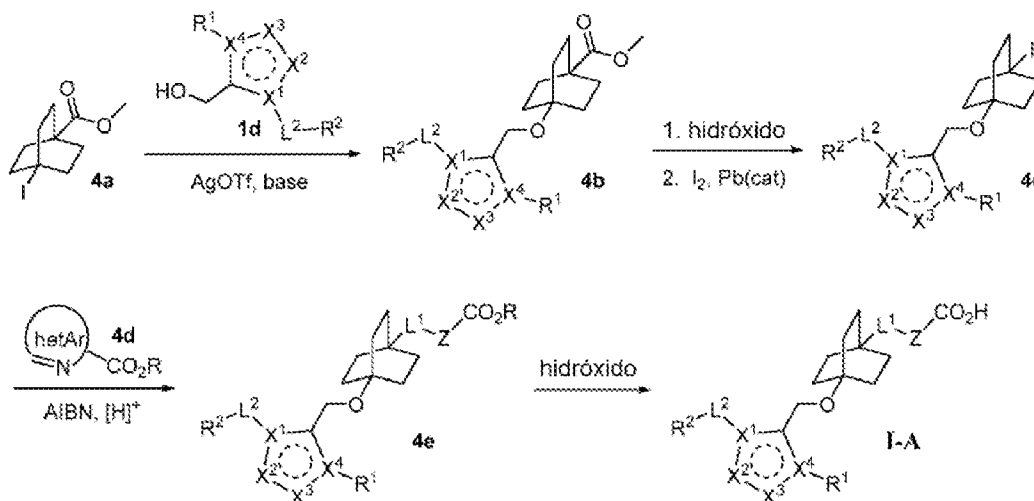
1H-benzimidazol. El ácido 1b se puede acoplar con 3,4-diaminobenzoato de etilo usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida común (por ejemplo, TBTU, T3P, PyBOP) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP), y ciclar después a benzoimidazol en condiciones ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C).

Quinazolina. El ácido 1b se puede acoplar con diclorhidrato de 4-amino-3-(aminometil)benzoato (Pascal, R. *et al.* Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761), usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida (por ejemplo, HBTU, EDC, PyBOP) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, MeCN, THF). La ciclación se puede realizar en condiciones ácidas (AcOH puro) a temperaturas elevadas (115 °C). La dihidroquinazolina intermedia resultante se puede oxidar a quinazolina usando un agente oxidante tal como DDQ.

Tiazol. Un experto habitual en la materia puede activar el ácido 1b por acilación usando cualquier número de reactivos (por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, metilo o etilcloroformiato) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, THF, tolueno), a temperaturas que varían entre -30 °C a 0 °C. El ácido intermedio activado se puede hacer reaccionar con amoníaco o amonio (por ejemplo, NH₃(g), NH₄Cl) para generar la amida primaria, que se puede tratar con reactivo de Lawesson a temperatura elevada (60 °C a 120 °C) para realizar la conversión de carboxamida a tiocarboxamida. Después se puede ciclar la tiocarboxamida a tiazol haciéndola reaccionar con varios electrófilos (por ejemplo, ácido 3-bromo-2-oxopropanoico, 2-cloroacetoacetato de etilo) a temperaturas elevadas (60 °C a 100 °C).

El compuesto 1c se puede hacer reaccionar con el compuesto 1d usando los métodos descritos en el esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula I-A.

ESQUEMA 4

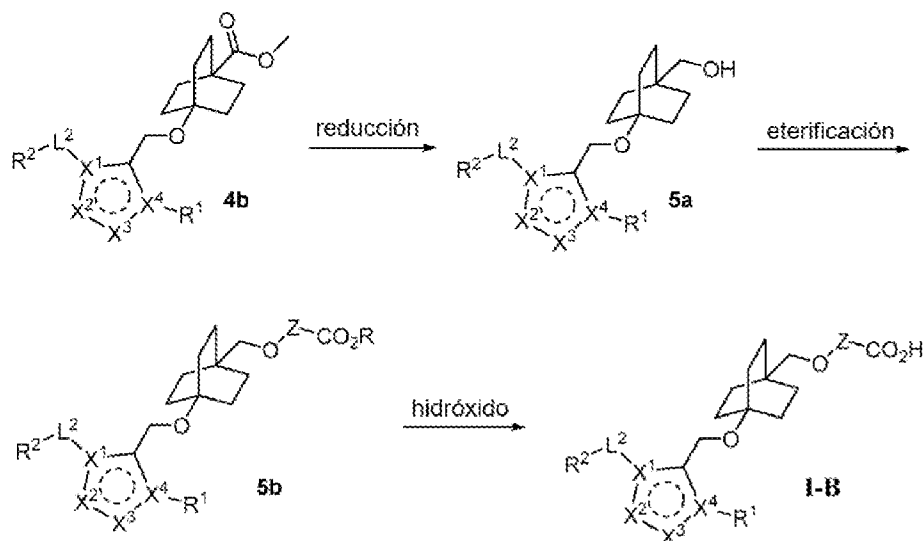


El esquema 4 describe una ruta de síntesis alternativa para obtener los compuestos de fórmula I-A (un subconjunto de la fórmula I), en donde: L¹ = enlace covalente. Z = anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros.

El compuesto 4a se puede sintetizar según los métodos descritos en el esquema 1. El desplazamiento del compuesto de yoduro 4a con el alcohol 1d en presencia de triflato de plata y una base (por ejemplo, piridina, 2,6-lutideno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina) puede proporcionar el compuesto 4b. El éster 4b se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino habitual, y el ácido resultante se puede convertir en el compuesto de yodo 4c por los métodos descritos en el esquema 1. Aplicando los métodos descritos por Togo, H. *et al.* ("Radical alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds." Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 67, 2522-2527), el compuesto 4c se puede someter a sustitución radical sobre un compuesto heteroaromático que contiene nitrógeno 4d (por ejemplo, piridina sustituida, quinolina, 1,5-

naftiridina) en presencia de un iniciador radical (AIBN) para proporcionar el compuesto 4e. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual, puede proporcionar compuestos de fórmula I-A.

ESQUEMA 5



5

El esquema 7 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-B (un subconjunto de la fórmula I), en donde: Z = anillo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

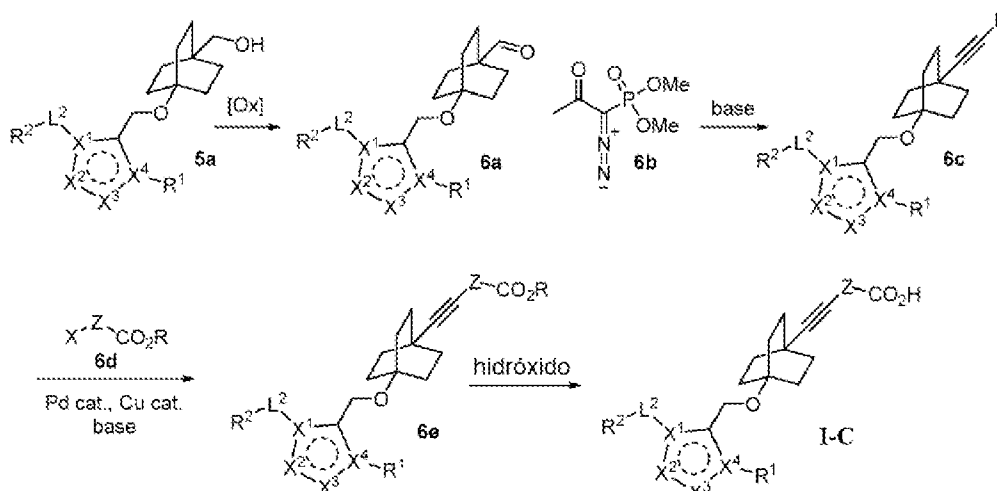
- 10 Un experto habitual en la materia puede convertir fácilmente el éster carboxílico 4b en el alcohol 5a con un agente reductor habitual (por ejemplo, LAH, DIBAL-H, NaBH₄). Los disolventes habituales para esta transformación incluyen disolventes clorados o etéreos (por ejemplo, DCM, éter, THF, 1,4-dioxano) y la temperatura puede variar de -78 °C a 100 °C.
- 15 Eterificación. A partir del alcohol 5a, existen muchos enfoques para formar el enlace éter que conducirá a los compuestos de fórmula I-B, que incluyen los métodos siguientes:
- reacción de SNAr. El alcohol 5a se puede someter a una reacción SNAr con piridina sustituida con 2-halógeno (u otros heterociclos que contienen nitrógeno). Esta transformación habitualmente se realiza en condiciones básicas con bases tales como carbonato, amina, hidruro, silazida, alcóxido y alquililitio. Se usan disolventes apróticos tales como
- 20 disolventes clorados o etéreos (por ejemplo, DCM, THF, 1,4-dioxano) y la temperatura puede variar de -78 °C a 120 °C.

Reacción SN₂. Además, el alcohol 5a se puede convertir a un haluro. Los reactivos habituales usados para la halogenación incluyen PPh₃/tetrabromuro de carbono, bromo, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo y cloruro de metanosulfonilo. Habitualmente se usan disolventes etéreos o clorados apróticos (por ejemplo, DCM, tetracloruro de carbono, THF) y la temperatura puede variar de 0 °C a 100 °C. El haluro puede reaccionar con diferentes fenoles durante la reacción con SN₂ en condiciones básicas como se ha descrito anteriormente para la reacción SNAr.

- Reacción de Mitsunobu. Un método alternativo para construir el enlace éter del constructo es haciendo reaccionar el alcohol 5a con diferentes fenoles mediante reacción de Mitsunobu ("The Mitsunobu reaction in the 21st century".
- 30 Fletcher, S. Org. Chem. Front. 2015, 2, 739-752).

Finalmente, la hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) del compuesto 5b usando una base de hidróxido alcalino habitual puede proporcionar compuestos de fórmula I-B.

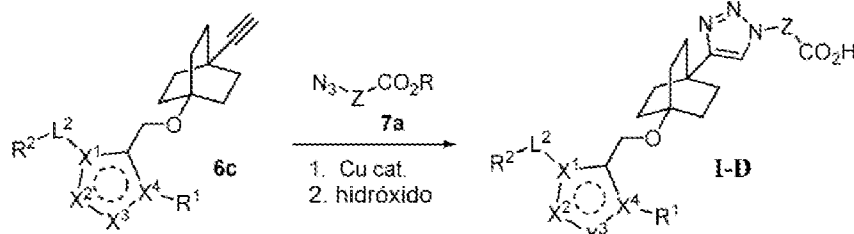
ESQUEMA 6



El esquema 6 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-C (un subconjunto de la fórmula I), en donde: Z = anillo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Un experto habitual en la materia puede oxidar el compuesto 5a (Esquema 5) al aldehído 6a, usando condiciones habituales de oxidación (por ejemplo, peryodinato de Dess-Martin, oxidación de Swern, PDC o PCC). El aldehído 6a se puede hacer reaccionar con 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo 6b en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3 , $KOtBu$) para producir el alquino 6c (Véase Seyferth, D., *et al.* J. Org. Chem. 1971, 36, 1379-1386; homologación Seyferth-Gilbert). El alquino 6c se puede acoplar con haluros de arilo o heteroarilo 6d (X = Cl, Br, I) en condiciones de Sonogashira habituales (Sonogashira, K. J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49) para producir el compuesto 6e. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual proporciona los compuestos de fórmula I-C.

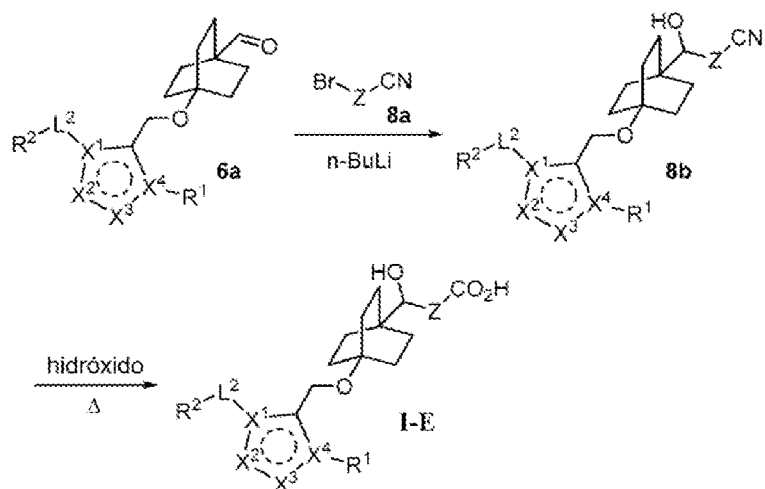
ESQUEMA 7



El esquema 9 describe la síntesis de los compuestos de fórmula I-D (un subconjunto de fórmula I), en donde: Z = anillo arilo de 6 miembros arilo o heteroarilo de 5 a 10.

El compuesto 6c (Esquema 6) se puede hacer reaccionar con diversas aril o heteroaril azidas 7a mediante química "click" en presencia de catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I), sulfato de cobre (II) pentahidrato) ("Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions." Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004-2021), para generar 1H-1,2,3 triazol. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et, u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual puede proporcionar los compuestos de fórmula I-D.

ESQUEMA 8



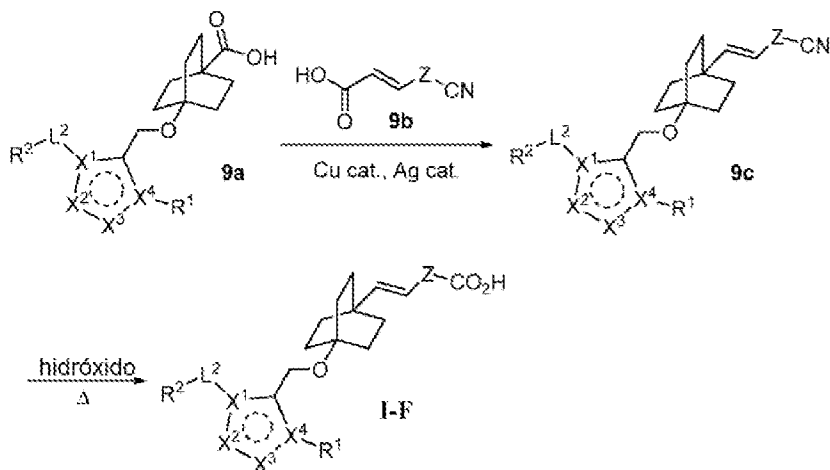
El esquema 8 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-E (un subconjunto de la fórmula I), en donde: Z = anillo arilo de 6 miembros arilo o heteroarilo de 5 a 10.

5

El intercambio litio-halógeno del compuesto 8a se puede realizar usando un reactivo alquililitio (por ejemplo, *n*-butillitio, *t*-butillitio) en un disolvente etéreo (por ejemplo, éter, THF, 1,4-dioxano), a baja temperatura (de 0 °C a -78 °C). Las especies de arillitio resultantes se pueden hacer reaccionar con el aldehído 6a para proporcionar el producto intermedio 8b. El nitrilo 8b se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino atípico a temperatura elevada (de 60 °C a 100 °C), para proporcionar compuestos de fórmula I-E.

10

ESQUEMA 9



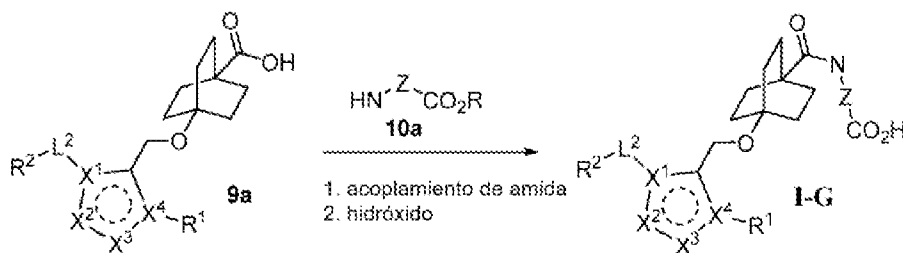
El esquema 9 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-F (un subconjunto de la fórmula I), en donde: Z = anillo arilo de 6 miembros arilo o heteroarilo de 5 a 10.

15

Un experto habitual en la materia puede preparar fácilmente el ácido 9a mediante la hidrólisis del éster 4b (Esquema 4). Aplicando los métodos descritos por Mai, W. -P., *et al.* ("Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution." RSC Advances, 2013, 3, 19264-19267), el ácido 9a se puede hacer reaccionar con el ácido *trans*-aril (o heteroaril) acrílico 9b para proporcionar el compuesto 9c. El nitrilo 9c se puede hidrolizar usando una base de hidróxido alcalino habitual a temperatura elevada (de 60 °C a 100 °C), para proporcionar compuestos de fórmula I-F.

20

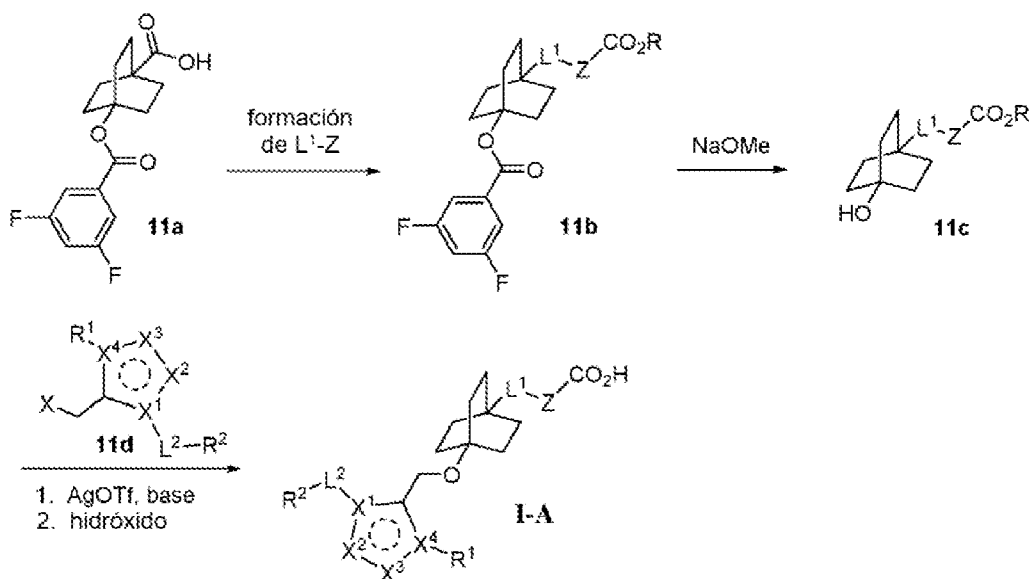
ESQUEMA 10



El esquema 10 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-G (un subconjunto de la fórmula I), en donde el enlace $-C(=O)-N-Z-$ puede comprender una amida secundaria o terciaria.

- 5 Un experto habitual en la materia puede hacer reaccionar el ácido **9a** con varias aminas primarias o secundarias **10a** usando un reactivo de acoplamiento de enlace de amida común (por ejemplo, EDC, PyBOP, CDI), con o sin el uso de un catalizador (por ejemplo, DMAP, HOBT), en presencia de un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DCM, THF, DMF). La hidrólisis del éster R ($R = Me, Et$ u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino
- 10 habitual puede proporcionar compuestos de fórmula I-G.

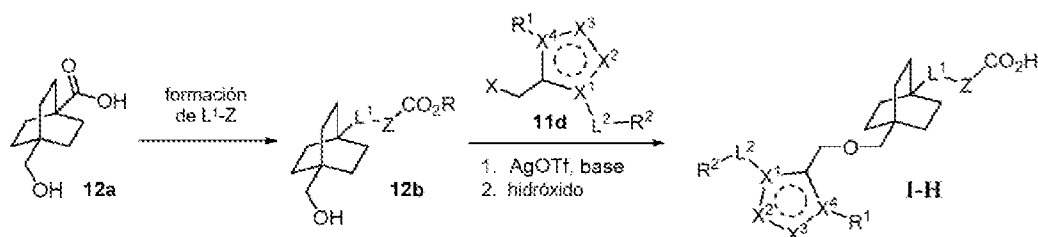
ESQUEMA 11



El esquema 11 describe un enfoque de síntesis alternativo para los compuestos de fórmula I-A (un subconjunto de la fórmula I).

- 15 El material de partida ácido 4-((3,5-difluorobenzoyl)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico **11a**, se puede preparar según los procedimientos descritos en el documento WO 2014/159802 (Shi, Y. *et al.*). A partir del ácido **11a**, se puede llevar a cabo la formación de L^1-Z según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10. Se puede usar metóxido sódico
- 20 para escindir selectivamente el éster de 3,5-difluorobenzoato compuesto **11b** en presencia de éster R ($R = Me, Et$ y otro sustituyente alquilo adecuado) para proporcionar el compuesto **11c**. Un experto habitual en la materia puede preparar fácilmente haluros de heteroarilmetilo **11d** ($X = Cl, Br, I$) usando numerosos procedimientos bien establecidos, encontrándose ejemplos representativos en el documento WO 2012/087519 (Tully, D. C., *et al.*), documento WO 2009/012125 (Genin, M. J., *et al.*) y documento WO 2008/051942 (Navas, F. *et al.*). Usando los procedimientos
- 25 generales descritos en el documento WO 2014/159802 (Shi, Y. *et al.*), el alcohol **11c** se puede alquilar con los haluros **11d** en presencia de triflato de plata y base (por ejemplo, piridina, 2,6-lutideno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina). La hidrólisis del éster R ($R = Me, Et$ u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual, puede proporcionar compuestos de fórmula I-A.

ESQUEMA 12

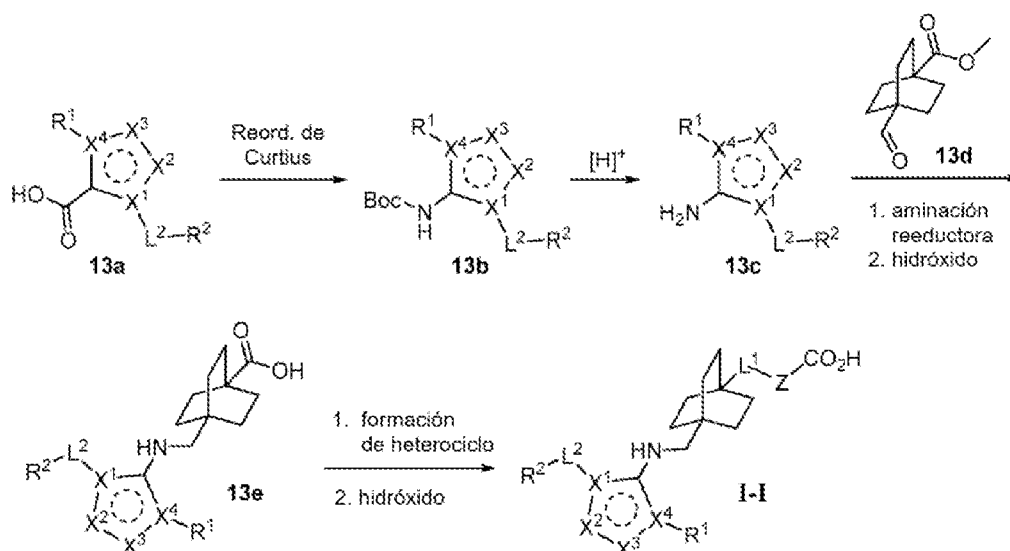


El esquema 6 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-H, (un subconjunto de la fórmula I).

- 5 Un experto habitual en la materia puede preparar el material de partida ácido 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico 12a siguiendo los procedimientos descritos en el documento WO 2001/034610 (Kiesman W. F. *et al.*). A partir del ácido 12a, se puede llevar a cabo la formación de L¹-Z según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10. El alcohol 12b resultante se puede hacer reaccionar con el haluro 11d mediante los métodos descritos en el esquema 11 para formar compuestos de fórmula I-H.

10

ESQUEMA 13



El esquema 13 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-I (un subconjunto de la fórmula I).

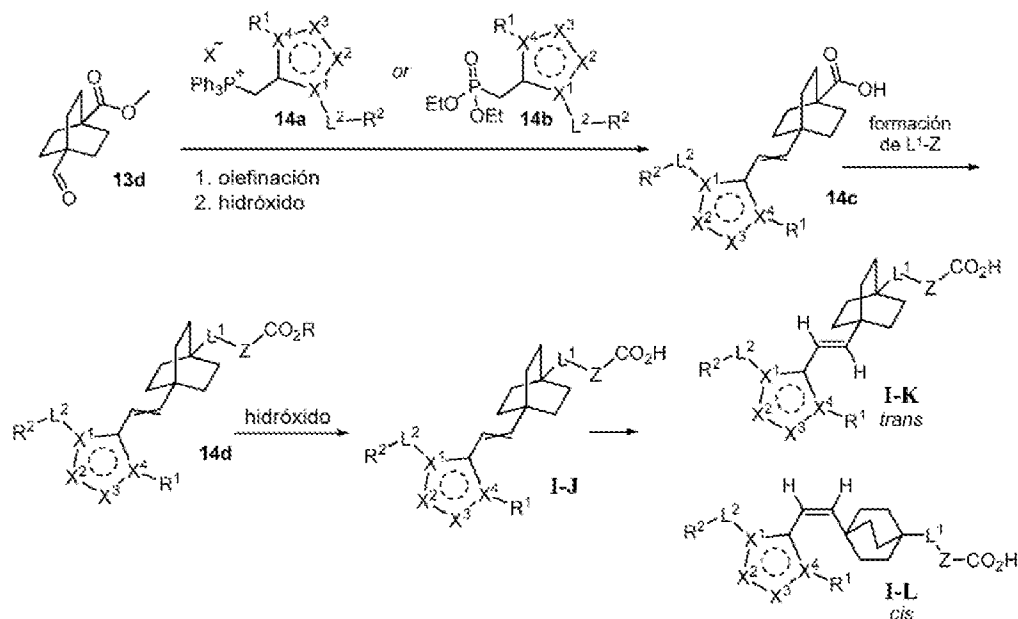
- 15 Un experto habitual en la materia puede preparar fácilmente compuestos de ácido heteroaryl carboxilato 13a usando numerosos procedimientos bien establecidos, encontrándose ejemplos representativos en el documento WO 2012/087519 (Tully, D. C., *et al.*), documento WO 2009/012125 (Genin, M. J., *et al.*) y documento WO 2008/051942 (Navas, F. *et al.*). El aldehído 13d se puede preparar según los procedimientos descritos en el documento US 2015/0133428 (Velaparthi, U. *et al.*).

20

El ácido 13a se puede hacer reaccionar con difenilfosforil azida (DPPA) ("New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis." Shioiri, T. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205) en presencia de *t*-butanol a temperatura elevadas (85 °C) para generar el compuesto carbamato de *tert*-butilo 13b. La desprotección en condiciones ácidas (por ejemplo, TFA, HCl) puede proporcionar la amina 13c. La amina 13c puede someterse a aminación reductora con el aldehído 13d en presencia de un disolvente aprótico polar (por ejemplo, MeOH, EtOH) y un agente reductor (por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico), con una temperatura que varía entre 0 °C y 80 °C. La hidrólisis posterior del éster metílico usando una base de hidróxido alcalino habitual puede proporcionar el ácido 13e. A partir del ácido 13e, se puede llevar a cabo la formación de L¹-Z según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual puede proporcionar compuestos de fórmula I-I.

30

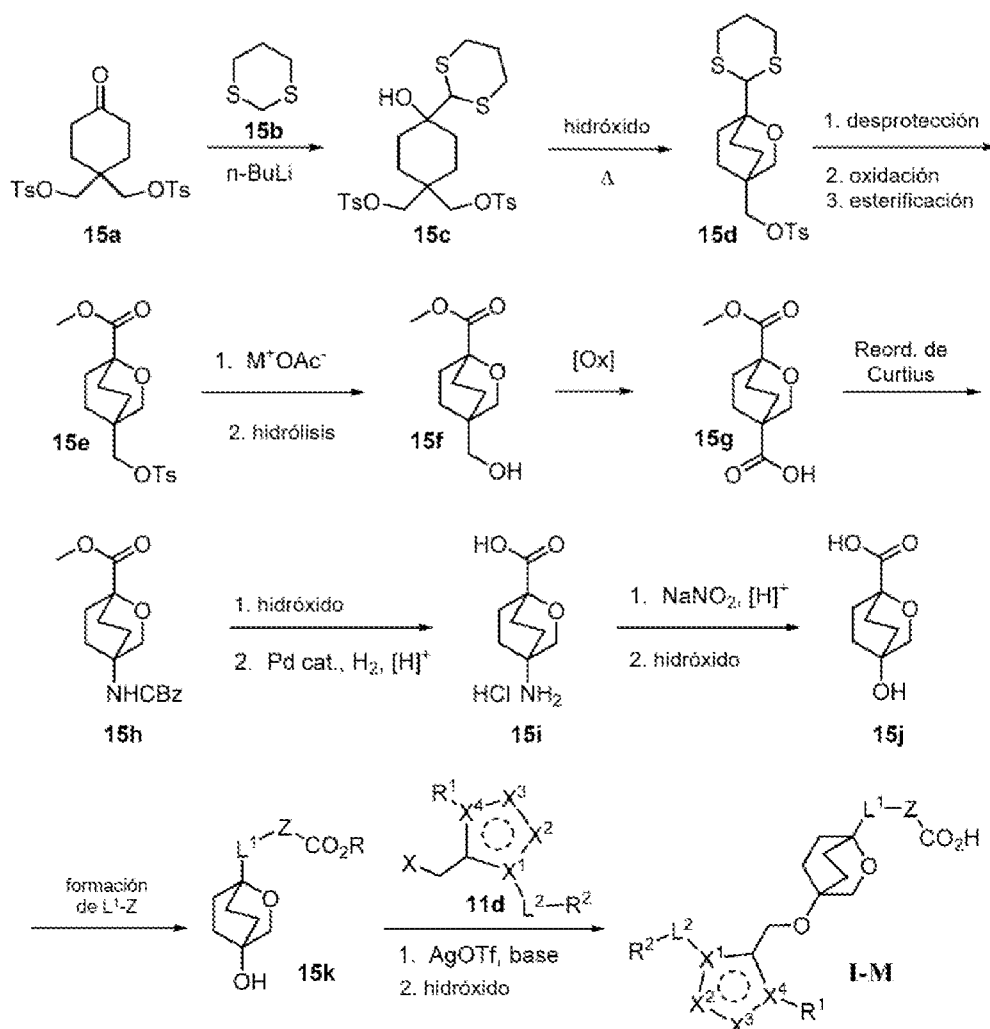
ESQUEMA 14



El esquema 14 describe la síntesis de los compuestos de fórmula I-J, I-K y I-L (un subconjunto de la fórmula I).

- 5 Se puede preparar la sal de fosfonio 14a a partir de los haluros de heteroarilmetilo 11d (Esquema 11) mediante los métodos descritos en la solicitud int. PCT, 2010/127975 (Jakob-Roetne, R. *et al.*). Un experto habitual en la materia puede preparar fácilmente el éster de fosfonato 14b haciendo reaccionar 11d con trietilfosfito a temperatura elevadas (de 100 °C a 160 °C). El aldehído 13d se puede olefinar usando la sal fosfonio 14a o el fosfonato 14b en presencia de base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, KOTBu , hidruro sódico), en un disolvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) a temperaturas entre -78 °C y 60 °C. La hidrólisis del éster metílico usando una base de hidróxido puede proporcionar el ácido 14c. A partir del ácido 14c, La formación L^1-Z se puede realizar según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10 para proporcionar el compuesto 14d. La hidrólisis del éster R (R = Me, Et u otro sustituyente alquilo adecuado) usando una base de hidróxido alcalino habitual puede proporcionar los compuestos de fórmula 1-1. El experto habitual en la materia puede separar los compuestos de fórmula I-J en los isómeros *trans* y *cis* usando métodos comunes de purificación (por ejemplo, cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa) para proporcionar los compuestos de fórmula I-K y I-L, respectivamente.
- 10
- 15

ESQUEMA 15

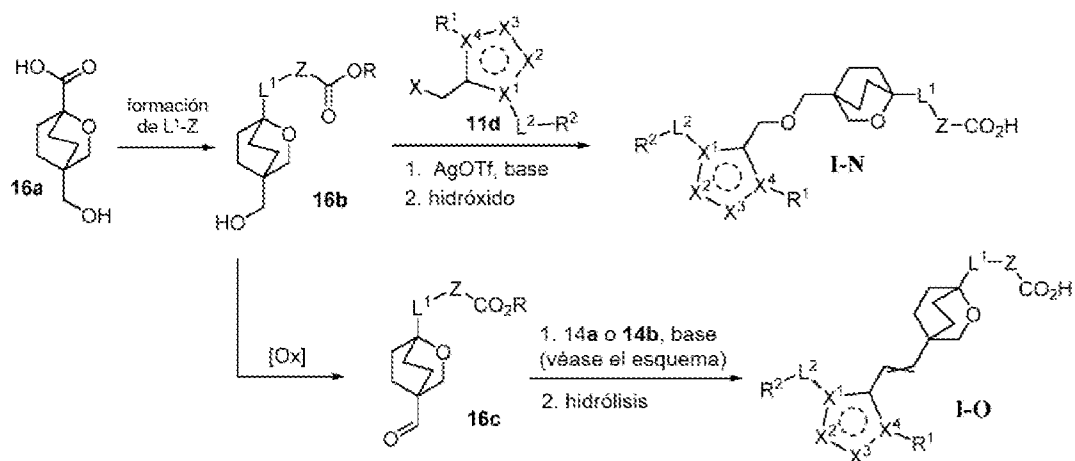


El esquema 15 describe la síntesis de los compuestos de fórmula I-M (un subconjunto de la fórmula I).

- 5 El compuesto 15a se pueden sintetizar según los métodos descritos por Singh, S. B. *et al.* (ACSMed. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614). El compuesto 15b se puede desprotonar usando un reactivo de alquililitio (por ejemplo, n-butililitio, t-butililitio) en un disolvente etéreo (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano) con una temperatura que varía entre -78 °C y 0 °C. Las especies alquililitio resultantes se pueden hacer reaccionar con la cetona 15a para formar el producto intermedio 15c. La ciclación intramolecular del tosilato 15c se puede realizar en presencia de una base de hidróxido alcalino habitual a temperatura elevada (70 °C) para formar el anillo oxobiciclo[2.2.2]octano compuesto 15d. Un experto habitual en la materia puede realizar la desprotección del tioacetel usando cualquier número de reactivos (por ejemplo, NCS, Hg(ClO₄)₂, DDQ) para proporcionar el aldehído, que se puede oxidar al ácido usando un agente de oxidación habitual (clorito sódico, PCC o PDC, KMnO₄). Posteriormente el ácido se puede esterificar haciéndolo reaccionar con yoduro de alquilo (por ejemplo, yodometano) para proporcionar el compuesto 15e. El tosilato 15e se puede desplazar con una sal acetato común (por ejemplo, acetato de cesio, acetato potásico) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperaturas elevadas (120 °C) para proporcionar el compuesto 15f. La hidrólisis posterior del éster acetato 15f en condiciones ácidas (HCl), seguido de oxidación del alcohol resultante usando condiciones oxidativas habituales (por ejemplo, PCC o PDC, condiciones de oxidación de Swern) puede proporcionar el ácido 15g. El ácido 15g se puede hacer reaccionar con difenilfosforil azida (DPPA) ("New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis." Shioiri, T. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205) en presencia de alcohol bencílico con una temperatura que varía entre 10 °C y 120 °C para generar el bencilcarbamato compuesto 15h. La hidrólisis del éster metílico usando una base de hidróxido alcalino común, seguido de hidrogenación del carbamato de bencilo en presencia de catalizador de paladio (paladio sobre carbono), puede proporcionar la amina 15i. La diazotización de la amina usando nitrito sódico, seguido de hidrólisis de las especies de diazonio con una base de hidróxido alcalino puede proporcionar el compuesto 15j. A partir del ácido 15j, La formación L¹-Z se puede realizar según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10 para proporcionar el compuesto 15k. El alcohol 15k resultante
- 10
- 15
- 20
- 25

se puede hacer reaccionar con el haluro 11d mediante los métodos descritos en el esquema 11 para formar compuestos de fórmula I-M.

ESQUEMA 16

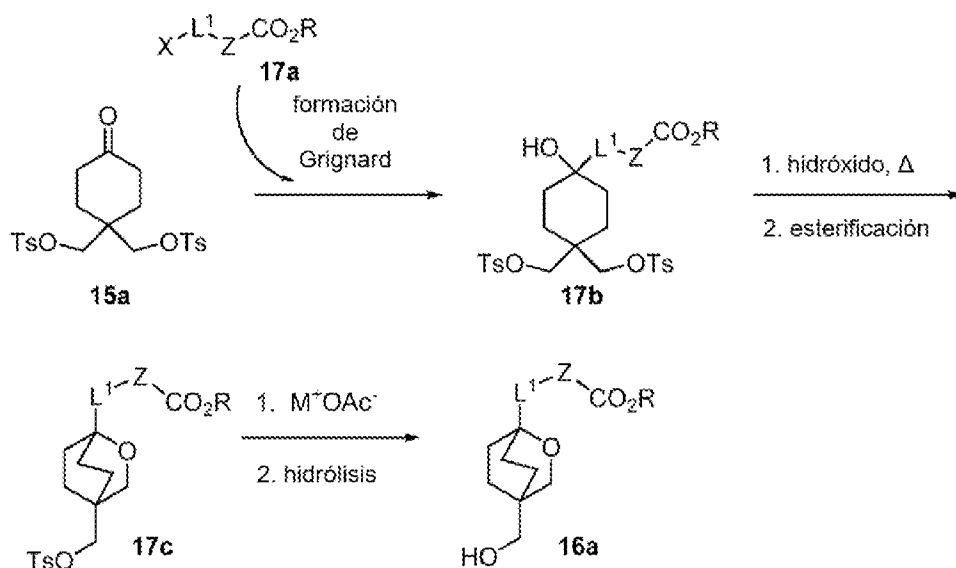


5

El esquema 16 describe la síntesis de los compuestos de fórmula I-N y I-O (un subconjunto de la fórmula I).

- El compuesto 16a se puede preparar mediante éster hidrólisis del compuesto 15f (Esquema 15) usando una base de hidróxido alcalino habitual. A partir del ácido 16a, se puede llevar a cabo la formación de L¹-Z según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10. El alcohol 16b se puede hacer reaccionar con el haluro 11d usando los métodos descritos en el esquema 11 para formar los compuestos de fórmula I-N. Como alternativa, el compuesto 16b se puede oxidar al aldehído 16c usando los métodos descritos en el esquema 6. El aldehído 16b se puede hacer reaccionar con 14a o 14b usando los métodos descritos en el esquema 14 para proporcionar compuestos de fórmula I-O. Un experto habitual en la materia puede separar los compuestos de fórmula I-O en los isómeros *trans* y *cis* usando métodos comunes de purificación (por ejemplo, cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa).

ESQUEMA 17

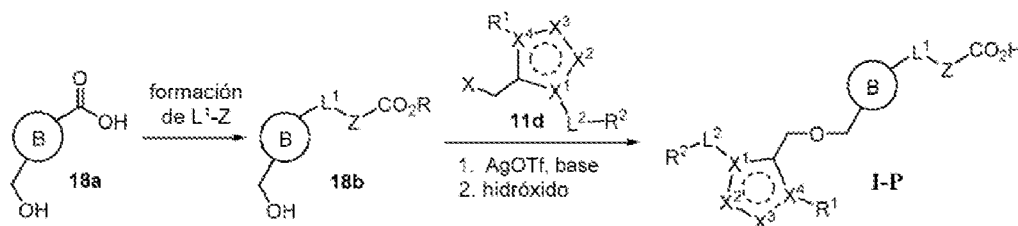


20

El esquema 17 describe una síntesis alternativa del compuesto 16a, en donde: L¹ = enlace covalente. Z = anillo arilo de 6 a 10 miembros.

Un experto habitual en la materia puede convertir el haluro de arilo 17a ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) a reactivo de Grignard usando numerosos métodos bien establecidos ("The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions." Orchin, M. J. Chem. Educ., 1989, 66, 586). El reactivo de Grignard resultante se puede hacer reaccionar con la cetona 15a en un disolvente etéreo (por ejemplo, éter, THF, 1,4-dioxano), con temperaturas entre -78°C a 25°C , para proporcionar 17b. El producto intermedio 17b se puede ciclar en presencia de una base de hidróxido alcalino habitual a temperatura elevada (70°C), y posteriormente reesterificar con yoduro de alquilo (por ejemplo, yodometano, yodoetano) para formar el anillo oxobiciclo[2.2.2]octano compuesto 17c. El tosiloato 17c se puede desplazar con una sal acetato común (por ejemplo, acetato de cesio, acetato potásico) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) a temperaturas elevadas (120°C). El acetato resultante se puede hidrolizar con metóxido sódico para proporcionar el alcohol 16a. Los métodos descritos en el esquema 16 se pueden usar para convertir 16a en los compuestos de fórmula I-N y I-O.

ESQUEMA 18



El esquema 18 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-P (un subconjunto de la fórmula I), en donde: B = biciclo[1.1.1]pentano o cubano 1,4-substituido.

El ácido 18a se puede preparar por hidrólisis de los precursores del éster metílico. Estos precursores del éster metílico están disponibles en el mercado o los puede obtener un experto habitual en la materia usando métodos conocidos: 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo (Goh, Y. L. *et al.* ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 516-520); o (1r,2R,3R,4s,5s,6S,7S,8r)-4-(hidroximetil)cuban-1-carboxilato de metilo (Curry, K. *et al.* documento WO 99/54280). A partir del ácido 18a, se puede llevar a cabo la formación de L¹-Z según los métodos descritos en los esquemas 1 a 10. El alcohol 18b resultante se puede hacer reaccionar con el haluro 11d según los métodos descritos en el esquema 11 para formar compuestos de fórmula I-P.

Ejemplos

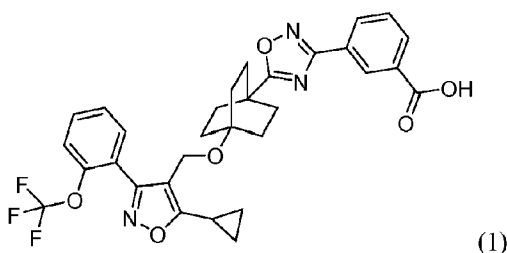
Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados normales y habituales a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o se pueden preparar usando los mismos.

Según sea adecuado, las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno (o argón) seco. Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes DRISOLV[®] de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique de otro modo, todos los reactivos obtenidos en el mercado se usaron según se recibieron.

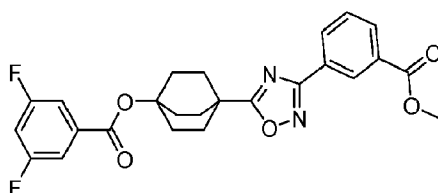
Habitualmente los espectros de la RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron con instrumentos Bruker o JEOL de 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de la RMN ¹H normalmente se indican como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, s a = singulete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

EJEMPLO 1

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

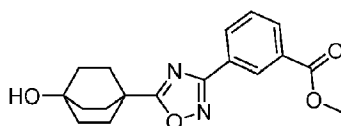


ETAPA A. Producto intermedio 1A. Preparación de 3,5-difluorobenzoato de 4-(3-(3-(metoxycarbonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo



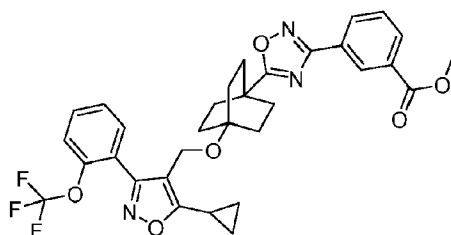
A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió ácido 4-((3,5-difluorobenzoyl)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,20 g, 0,65 mmol) (Shi, Y. *et al.*, documento WO 2014/159802) y DCM (2 ml). A esta mezcla se le añadió CDI (0,16 g, 0,97 mmol) en una porción, tras lo cual se observó desprendimiento de gas. La reacción se agitó durante 1 h, después se añadió (Z)-3-(N-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo (0,23 g, 1,2 mmol) (Tung, R.D., documento WO 2016/073545). Después de agitar 18 h en atmósfera de N₂, el disolvente se concentró, el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y la reacción se agitó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla se enfrió, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; B al 0 % a B al 20 %; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 0,62 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,75 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,33 (s, 14H). MS (ESI) 469 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 1B. Preparación de 3-(5-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 1A (0,29 g, 0,62 mmol), MeOH (6 ml), THF (12 ml) y metóxido sódico (0,25 ml, 1,2 mmol) (5 N en MeOH). Después de agitar 1 h en atmósfera de N₂, la reacción se interrumpió con ácido cítrico (ac.) al 5 %, se volvió a diluir con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 0,47 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,74 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 6H), 1,88-1,80 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 1C. Preparación de 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



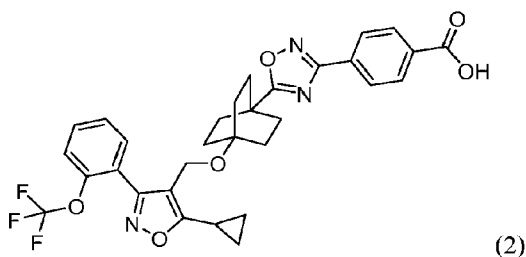
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió el producto intermedio 1B (0,050 g, 0,15 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,24 g, 0,91 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,20 ml, 0,91 mmol) y DCM (2 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (0,083 g, 0,23 mmol). Después de agitar 18 h en atmósfera de N₂, la mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,029 g, 0,048 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 6H), 1,78-1,71 (m, 6H), 1,22-1,12 (m, 4H). MS (ESI) 610 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 1

A un matraz con forma de pera de 20 ml se le añadió el producto intermedio 1C (0,020 g, 0,033 mmol), MeOH (1 ml) y NaOH (ac.) 1 M (0,33 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con HCl 1 M (ac.) (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 15 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 0,029 mmol, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64-8,40 (m, 1H), 8,20-8,03 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 6H), 1,64 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,20-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 110. MS (ESI) 596 (M+H).

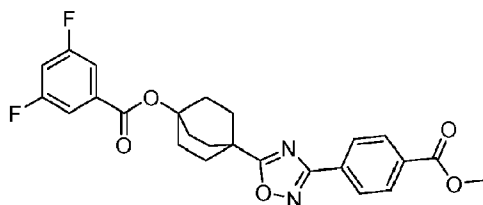
EJEMPLO 2

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



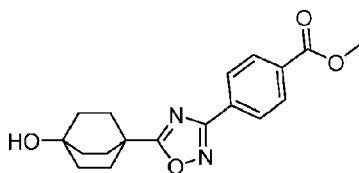
(2)

ETAPA A. Producto intermedio 2A. Preparación de 3,5-difluorobenzoato de 4-(3-(4-(metoxycarbonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo



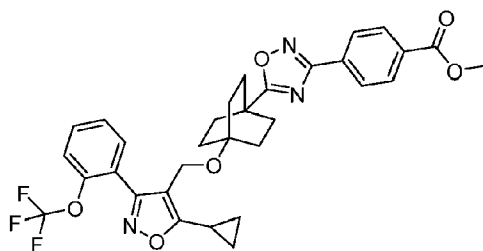
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1A, sustituyendo el (Z)-4-(N'-hidroxicarbamimidóil)benzoato de metilo (Tale, R. H., *et al.* J. Chem. Pharm. Res., 2011, 3, 496-505) donde sea apropiado: (0,33 g, 0,70 mmol, 87 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,20-8,13 (m, 4H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,32 (d a, J = 1,3 Hz, 12H). MS (ESI) 469 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 2B. Preparación de 4-(5-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1B, sustituyendo el producto intermedio 2A donde sea apropiado: (0,19 g, 0,58 mmol, 82 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (500 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 8,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 4H), 3,97 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 6H), 1,89-1,78 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 2C. Preparación de 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



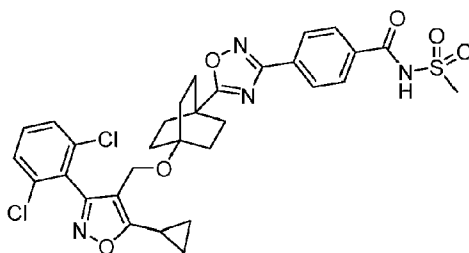
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1C, sustituyendo el producto intermedio 2B donde sea apropiado: (0,027 g, 0,044 mmol, 31 % de rendimiento, sólido de color amarillo claro). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,07 (m, 4H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,05 (s a, 6H), 1,65 (d a, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). MS (ESI) 610 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 2

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 1 (Etapa D), sustituyendo el producto intermedio 2C donde sea apropiado: (17 mg, 0,028 mmol, 80 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s a, 4H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,06 (s a, 6H), 1,71-1,58 (m, 6H), 1,22-1,03 (m, 5H). CE₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 596 (M+H).

EJEMPLO 3

4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(metilsulfonil)benzamida

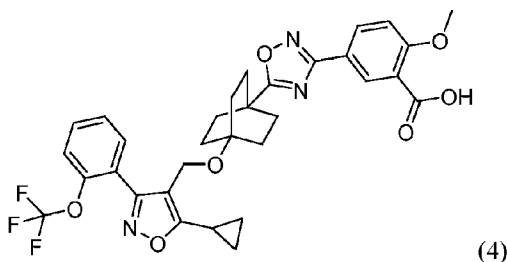


(3)

A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió el ejemplo 28 (0,017 g, 0,029 mmol), metanosulfonamida (5,6 mg, 0,059 mmol), DMAP (7,2 mg, 0,059 mmol) y DMF (1 ml). A esta mezcla se le añadió EDC (0,011 g, 0,059 mmol) y la reacción se agitó. Después de 2 h, la reacción se filtró y el filtrado en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: waters Xbridge c-18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 45-90 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0095 g, 0,014 mmol, 49 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11-8,06 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,01 (d a, *J* = 8,2 Hz, 6H), 1,59-1,48 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 890. MS (ESI) 596 (M+H).

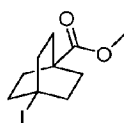
EJEMPLO 4

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico



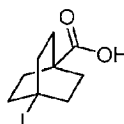
(4)

ETAPA A. Producto intermedio 4A. Preparación de 4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



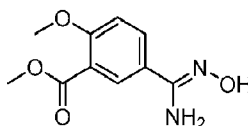
A un matraz con forma de pera de 500 ml se le añadió ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (1,0 g, 4,7 mmol), clorobenceno (200 ml), tetraacetato de plomo (2,7 g, 6,1 mmol), seguido de yodo (2,6 g, 10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂, y se irradió con LED azul (Kessil). Después de 2,5 h, la reacción se enfrió, se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 10 % de B; caudal = 80 ml/min) (el producto es UV activo; TLC Fr = 0,5; 4:1 de Hex:EtOAc). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 4,4 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,65 (s, 3H), 2,61-2,31 (m, 6H), 2,04-1,84 (m, 6H).

ETAPA B. Producto intermedio 4B. Preparación de ácido 4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



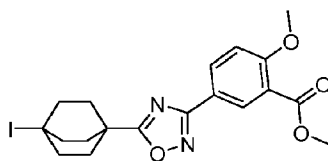
A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 4A (1,3 g, 4,4 mmol), NaOH (ac.) 1 M (31 ml, 31 mmol) y THF (30 ml). Después de agitar durante 18 h, la reacción se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 4,28 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 2,57-2,34 (m, 6H), 2,10-1,86 (m, 6H).

ETAPA C. Producto intermedio 4C. Preparación de (Z)-5-(N-hidroxicarbamimidol)-2-metoxibenzoato de metilo



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió 5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (0,23 g, 1,2 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,42 g, 6,0 mmol), MeOH (12 ml) y TEA (0,84 ml, 6,0 mmol). Después de agitar durante 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,252 g, 1,124 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 4D. Preparación de 5-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoato de metilo



Etapa 1: A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 4B (0,21 g, 0,75 mmol) y DCM (3 ml). A esta mezcla se le añadió CDI (0,18 g, 1,1 mmol) en una porción, tras lo cual se observó desprendimiento de gas. Después de agitar 15 min, se añadió el producto intermedio 4C (0,25 g, 1,1 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de N₂ durante 18 h.

Etapa 2: El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se agitó a reflujo. Después de 5 h, la reacción se enfrió y el disolvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; B al 0 % a B al 20 %; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 0,64 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64-8,47 (m, 1H), 8,35-8,14 (m, 1H), 7,44-7,23 (m, 1H), 7,21-7,01 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,79-2,57 (m, 6H), 2,36-2,16 (m, 6H). MS (ESI) 469 (M+H).

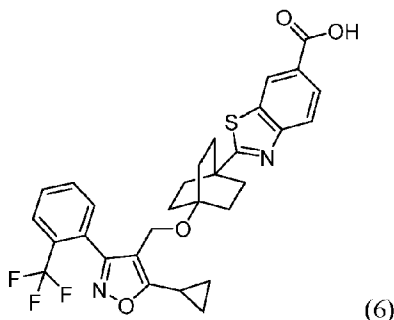
ETAPA E. EJEMPLO 4

Etapa 1. A un vial de centelleo de 20 ml equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió el producto intermedio 4D (0,05 g, 0,11 mmol), (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol (0,096 g, 0,32 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,22 g, 0,85 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,48 ml, 2,1 mmol). El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml), los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se filtró a través de un lecho de SiO₂, eluyendo con hexanos primero, después EtOAc para recoger el producto en bruto. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en la etapa siguiente.

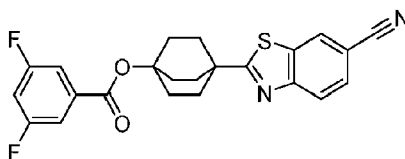
Etapa 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en NaOH 1 M (ac.) (10 ml) y THF (10 ml) y se agitó a 45 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,021 mmol, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 6H), 1,68-1,59 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 110. MS (ESI) 626 (M+H).

EJEMPLO 6

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

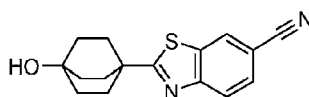


ETAPA A. Producto intermedio 6A. Preparación de 3,5-difluorobenzoato de 4-(6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo



A un vial de centelleo de 20 ml equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió ácido 4-((3,5-difluorobenzoyloxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,3 g, 0,97 mmol), 4-amino-3-mercaptobenzonitrilo (0,17 g, 1,2 mmol) (Véase en general Chedekel, M. R., *et al. Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173; síntesis de diversos 2-aminobencenotioles), piridina (0,24 ml, 2,9 mmol) y DCE (4 ml). A esta mezcla se le añadió T3P (1,4 ml, 2,4 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y el vial se tapó y la solución homogénea se agitó a 80 °C. Después de 18 h, se observó un precipitado de color amarillento. La reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,39 g, 0,92 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26-8,19 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 12H). MS (ESI) 425 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 6B. Preparación de 2-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 6A (0,39 g, 0,92 mmol), THF (9 ml) y MeOH (9 ml). A esta mezcla se le añadió metóxido sódico (0,37 ml, 1,8 mmol) (solución 5 N en THF) y la reacción se agitó. Después de 1 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con ácido cítrico (ac.) al 5 % y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 0,92 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 2,28-2,18 (m, 6H), 1,87-1,83 (m, 6H). MS (ESI) 285 (M+H).

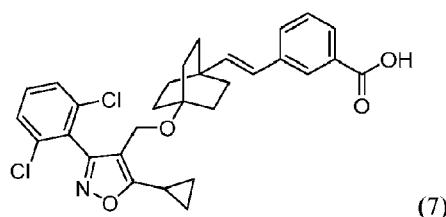
ETAPA C. EJEMPLO 6

Etapla 1. A un vial de 50 ml se le añadió el producto intermedio 6B (0,11 g, 0,30 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,46 g, 1,8 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,39 ml, 1,8 mmol) y THF (6 ml). El recipiente se lavó abundantemente con N₂ y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (0,16 g, 0,45 mmol), el recipiente se lavó abundantemente otra vez con N₂ y la mezcla se agitó a ta. Después de 48 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío. El material se recogió en la etapa siguientes sin caracterización.

Etapla 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en MeOH (5 ml), THF (5 ml) y NaOH 1 M (ac.) (5 ml). Después de agitar a 90 °C durante 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 24 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 4,1 µmol, 1 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 6H), 1,59 (s a, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4200. MS (ESI) 569 (M+H).

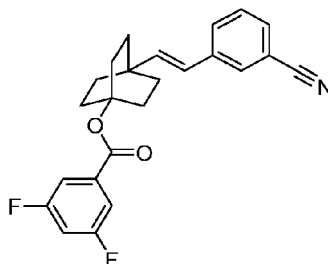
EJEMPLO 7

Ácido (E)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico



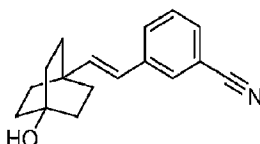
ETAPA A. Producto intermedio 7A. Preparación de 3,5-difluorobenzoato de (E)-4-(3-cianoestiril)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo

5



A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió ácido 4-((3,5-difluorobenzil)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (0,27 g, 0,87 mmol), ácido (E)-3-(3-cianofenil)acrílico (0,10 g, 0,58 mmol), cobre en polvo (1,8 mg, 0,029 mmol), nitrato de plata (0,020 g, 0,12 mmol), persulfato sódico (0,16 g, 0,56 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 90 °C, se destapó y se abrió al aire. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 0,25 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,31-6,17 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 6H), 1,90-1,82 (m, 6H). MS (ESI) 394 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 7B. Preparación de (E)-3-(2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzonitrilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 7A (0,36 g, 0,92 mmol), MeOH (10 ml), THF (10 ml) y metóxido sódico (0,37 ml, 1,8 mmol) (5 M en MeOH). La reacción se agitó en atmósfera de N₂. Después de 1 h, la reacción se inactivó con ácido cítrico (ac.) al 5 %, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 0,83 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 6,30-6,16 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).

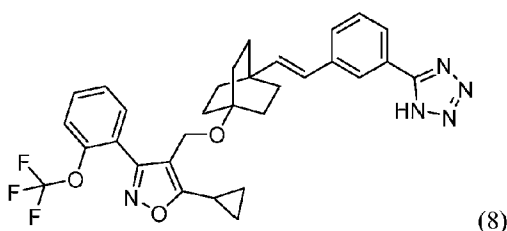
ETAPA C. EJEMPLO 7

35

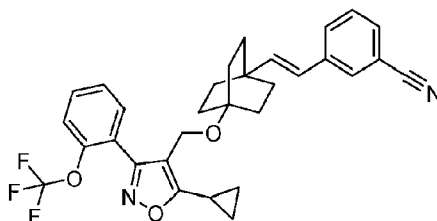
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 6 (Etapas C), haciendo reaccionar el producto intermedio 7B y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol: (2,4 mg, 4,5 μmol, 2 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02-7,94 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,26-6,18 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 6H), 1,13 (d, a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,06 (d, a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 150. MS (ESI) 539 (M+H).

EJEMPLO 8

(E)-4-(((4-(3-(1H-tetrazol-5-il)estiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



ETAPA A. Producto intermedio 8A. Preparación de (E)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzonitrilo



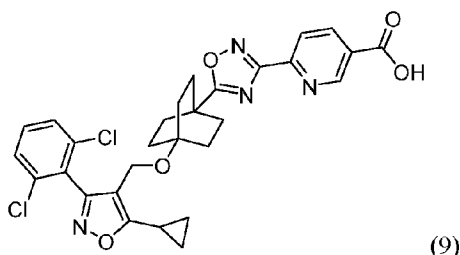
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió el producto intermedio 7B (0,15 g, 0,59 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,91 g, 3,6 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0,78 ml, 3,6 mmol) y DCM (8 ml). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (0,32 g, 0,89 mmol) y el recipiente se lavó abundantemente otra vez con N₂ y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con DCM:MeOH (4 ml; 1:1), se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 0,11 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,59 (d a, *J* = 5,3 Hz, 12H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H). MS (ESI) 535 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 8

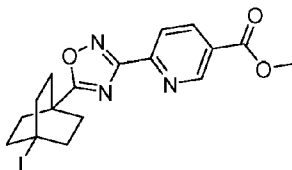
A un vial de centelleo de 20 ml equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió el producto intermedio 8A (0,060 g, 0,11 mmol), tolueno (5 ml), óxido de dibutilestaño (0,028 g, 0,11 mmol) y azidotrimetilsilano (0,13 g, 1,1 mmol). El recipiente se tapó y se agitó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se inactivó lentamente con nitrato de amonio cérico (0,68 g, 1,2 mmol) disuelto en agua (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 60-85 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 85 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, 8,0 µmol, 7 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07-7,97 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 6,38-6,21 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,63 (d a, *J* = 8,8 Hz, 6H), 1,54 (d a, *J* = 8,0 Hz, 5H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 380. MS (ESI) 578 (M+H).

EJEMPLO 9

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico



ETAPA A. Producto intermedio 9A. Preparación de 6-(5-(4-iodobencilo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinato de metilo



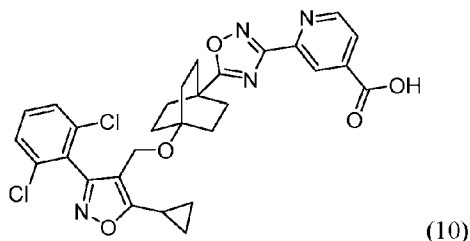
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4D, partiendo con el producto intermedio 4B y sustituyendo (Z)-6-(N'-hidroxicarbamidooil)nicotinato de metilo (Ho, J. Z. *et al.*, documento WO 2001/079261) donde sea apropiado: (0,085 g, 0,19 mmol, 19 % de rendimiento, aceite incoloro). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,38 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,69-2,55 (m, 6H), 2,28-2,20 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 9

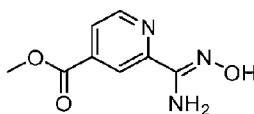
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 9A y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (12 mg, 0,020 mmol, 22 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27-9,05 (m, 1H), 8,50-8,32 (m, 1H), 8,18-7,98 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 6H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 950. MS (ESI) 582 (M+H)

EJEMPLO 10

Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotínico

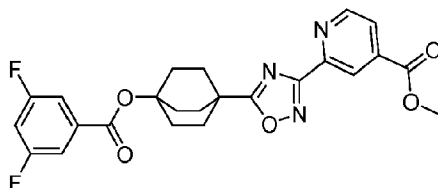


ETAPA A. Producto intermedio 10A. Preparación de (Z)-2-(N'-hidroxicarbamidooil)isonicotinato de metilo



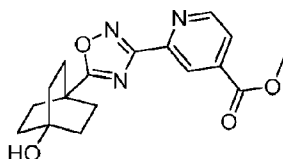
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 2-cianoisonicotinato de metilo como material de partida: (0,51 g, 2,6 mmol, 85 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 11,06-11,06 (m, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50-8,35 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 1H), 3,98 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 10B. Preparación de 2-(5-(4-((3,5-difluorobenzoyl)oxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1A, sustituyendo el producto intermedio 10A donde sea apropiado: (0,14 g, 0,30 mmol, 31 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 7,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,14 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 5,75-5,65 (m, 2H), 5,49-5,37 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,57-0,46 (m, 12H). MS (ESI) 470 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 10C. Preparación de 2-(5-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinato de metilo



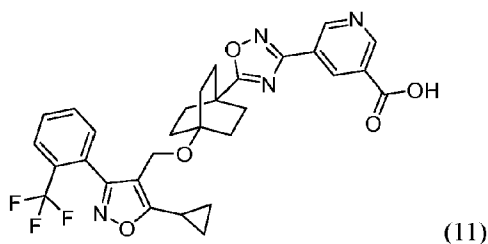
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1B: (0,097 g, 0,30 mmol, 99 % de rendimiento, aceite incoloro). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,93-8,87 (m, 1H), 8,65-8,57 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 6H), 1,88-1,78 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 10

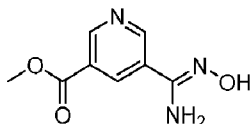
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 1 (Etapas C y D), haciendo reaccionar el producto intermedio 10C y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol: (0,026 g, 0,045 mmol, 15 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85-8,77 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,56-1,42 (m, 6H), 1,15 (s a, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2700. MS (ESI) 582 (M+H).

EJEMPLO 11

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico

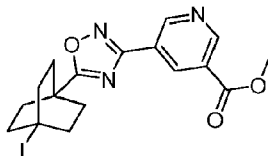


ETAPA A. Producto intermedio 11A. Preparación de (Z)-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)nicotinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 5-cianonicotinato de metilo como material de partida: (1,2 g, 6,1 mmol, 98 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06-9,92 (m, 1H), 9,15-9,00 (m, 2H), 8,61-8,43 (m, 1H), 6,19-6,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 11B. Preparación de 5-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinato de metilo



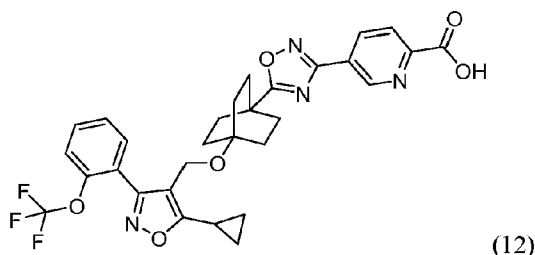
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4D, partiendo con el producto intermedio 4B y sustituyendo el producto intermedio 11A donde sea apropiado: (0,59 g, 1,3 mmol, 94 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 9,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,90 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 6H), 2,30-2,19 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 11

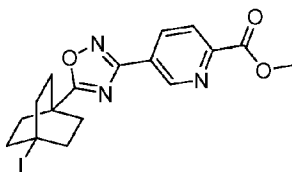
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 11B y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (49 mg, 0,083 mmol, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33-9,27 (m, 1H), 9,26-9,18 (m, 1H), 8,73-8,63 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 6H), 1,62-1,51 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2900. MS (ESI) 581 (M+H).

EJEMPLO 12

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



ETAPA A. Producto intermedio 12A. Preparación de 5-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato de metilo



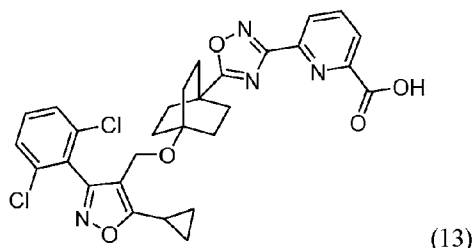
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4D, partiendo con el producto intermedio 4B y sustituyendo (Z)-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo (Quattropiani, A. *et al.*, documento WO 2010/100142) donde sea apropiado: (0,43 g, 0,98 mmol, 69 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 9,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,54-8,46 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,69-2,60 (m, 6H), 2,29-2,20 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 12

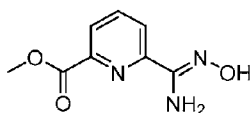
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 12A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (15 mg, 0,024 mmol, 21 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s a, 1H), 8,42 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20-8,08 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).

EJEMPLO 13

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico

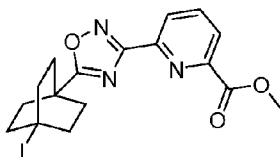


ETAPA A. Producto intermedio 13A. Preparación de (Z)-6-(N-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 6-cianopicolinato de metilo como material de partida: (1,1 g, 5,5 mmol, 89 % de rendimiento, sólido de color blanco).
 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16-10,09 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 1H), 5,93-5,78 (m, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 13B. Preparación de 6-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato de metilo



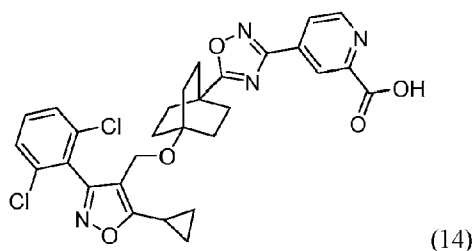
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4D, partiendo con el producto intermedio 4B y sustituyendo el producto intermedio 13A donde sea apropiado: (0,23 g, 0,52 mmol, 54 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 8,32-8,23 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 6H), 2,32-2,24 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 13

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 13B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (17 mg, 0,029 mmol, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-7,99 (m, 3H), 7,66-7,55 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,03 (s a, 6H), 1,52 (s a, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 270. MS (ESI) 582 (M+H).

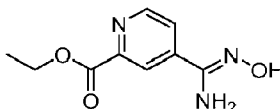
EJEMPLO 14

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



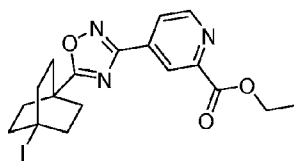
(14)

ETAPA A. Producto intermedio 14A. Preparación de (Z)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)picolinato de etilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 4-cianopicolinato de etilo como material de partida: (0,30 g, 1,4 mmol, 100 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23-10,16 (m, 1H), 8,77-8,69 (m, 1H), 8,39-8,30 (m, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 6,21-6,09 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 14B. Preparación de 4-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinato de etilo



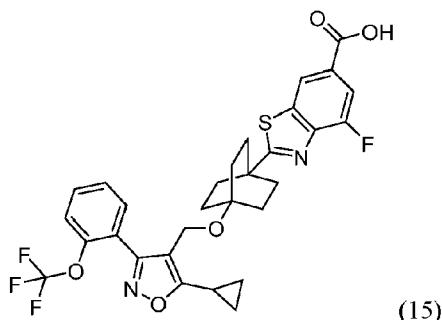
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4D, partiendo con el producto intermedio 4B y sustituyendo el producto intermedio 14A donde sea apropiado: (0,34 g, 0,75 mmol, 78 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ 8,92-8,86 (m, 1H), 8,72-8,67 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 4,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,71-2,55 (m, 6H), 2,29-2,20 (m, 6H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 454 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 14

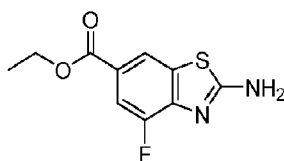
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 14B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (6,8 mg, 0,012 mmol, 13 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91-8,80 (m, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 6H), 1,56-1,47 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 582 (M+H).

EJEMPLO 15

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

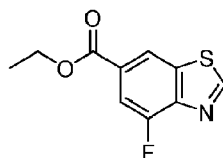


ETAPA A. Producto intermedio 15A. Preparación de 2-amino-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo



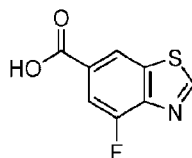
A un matraz con forma de pera de 200 ml se le añadió 4-amino-3-fluorobenzoato de etilo (3,7 g, 20 mmol), tiocianato de sodio (6,5 g, 80 mmol) y AcOH glacial (25 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió bromo (1 ml) disuelto en AcOH glacial (5 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se agitó a 30 °C durante 48 h. La reacción se enfrió, los sólidos eliminados por filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con DCM (2 x 10 ml). El filtrado se concentró, el residuo se diluyó en agua (50 ml) y se añadió NH_4OH conc. hasta pH ~9 (aprox. 5 ml). La suspensión se agitó 2 h y el producto sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (3 x 10 ml). El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 12 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,35-8,00 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 11,4, 1,5 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 241 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 15B. Preparación de 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo



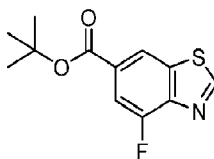
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 15A (1,5 g, 6,2 mmol), THF (20 ml), seguido de nitrito de isoamilo (2,5 ml, 19 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 h, se enfrió a ta y se agitó durante 18 h. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 4,6 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 4H). MS (ESI) 226 (M+H).

10 ETAPA C. Producto intermedio 15C. Preparación de ácido 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



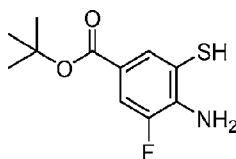
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 15B (1,0 g, 4,6 mmol), THF (23 ml), seguido de NaOH (ac.) 1 M (23 ml, 23 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (100 ml). La suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,90 g, 4,6 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,62-12,50 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 11,3, 1,4 Hz, 1H). MS (ESI) 198 (M+H).

20 ETAPA D. Producto intermedio 15D. Preparación de 4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de *tert*-butilo



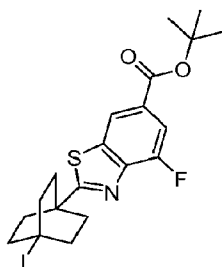
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 15C (0,90 g, 4,6 mmol) y *t*-butanol (11 ml). A la reacción se le añadió (*Z*)-*N,N'*-diisopropilcarbamidato de *tert*-butilo (9,2 g, 46 mmol) (Matias, L. J. *Synthesis* 1979, 1979, 561-576.) disuelto en THF (11 ml). Después de agitar durante 18 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 3,0 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,17-9,12 (m, 1H), 8,47-8,41 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 1,66 (s, 11H). MS (ESI) 254 (M+H).

35 ETAPA E. Producto intermedio 15E. Preparación de 4-amino-3-fluoro-5-mercaptopbenzoato de *tert*-butilo



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 15D (0,75 g, 3,0 mmol), EtOH (ac.) al 95 % (10 ml) e hidrazina hidratada (6,4 ml, 100 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 1,5 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,88-7,83 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,67-4,53 (m, 2H), 3,14-2,95 (m, 1H), 1,59 (s, 9H). MS (ESI) 244 (M+H).

45 ETAPA F. Producto intermedio 15F. Preparación de 4-fluoro-2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de *tert*-butilo



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 15E (0,35 g, 1,3 mmol), el producto intermedio 4B (0,46 g, 1,5 mmol), piridina (0,30 ml, 3,8 mmol) y DCE (8 ml). A esta mezcla se le añadió T3P (1,9 ml, 3,1 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y la reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 5 h. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 0,35 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 6H), 2,30-2,21 (m, 6H), 1,64 (s, 9H). MS (ESI) 488 (M+H).

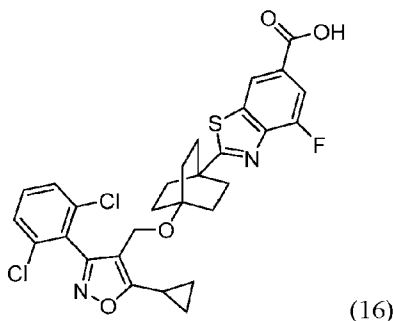
ETAPA G. EJEMPLO 15

Etapa 1: A un vial de 2 dram equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió el producto intermedio 15F (0,030 g, 0,062 mmol), (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol (0,055 g, 0,19 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,13 g, 0,49 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,28 ml, 1,2 mmol). El recipiente se lavó abundantemente con N₂, se tapó y se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con DCM/MeOH, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se filtró a través de un lecho de SiO₂, eluyendo con hexanos primero, después EtOAc para recoger el producto en bruto. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se recogió en la etapa siguiente.

Etapa 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en KOH (5 ml) (2 M en MeOH) y THF (5 ml) y se agitó. Después de 2 h, la reacción se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 2,3 µmol, 4 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44-8,31 (m, 1H), 7,77-7,61 (m, 3H), 7,57 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,07 (s a, 6H), 1,68 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 210. MS (ESI) 603 (M+H).

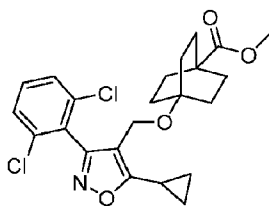
EJEMPLO 16

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



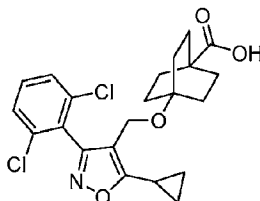
(16)

ETAPA A. Producto intermedio 16A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió el producto intermedio 4A (280 mg, 0,97 mmol), (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol, seguido de 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2,6 ml, 12 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (2,0 mg, 7,7 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se diluyó con DCM/MeOH (20 ml; 1:1). La suspensión resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con DCM (10 ml) y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 0,56 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 6H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 16B. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 16A (150 mg, 0,22 mmol), NaOH (ac.) 1 M (2,2 ml, 2,2 mmol) y THF (2 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 18 h, tiempo tras el cual la reacción se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,19 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,57-7,46 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 6H), 1,51-1,43 (m, 6H), 1,20-1,14 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

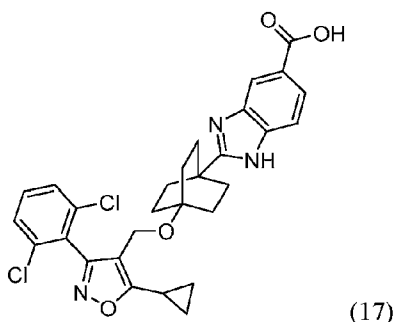
ETAPA C. EJEMPLO 16

Etapa 1: A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 16B (110 mg, 0,19 mmol), el producto intermedio 15E (100 mg, 0,42 mmol), piridina (0,046 ml, 0,57 mmol) y DCE (2 ml). A esta mezcla se le añadió T3P (0,28 ml, 0,47 mmol) (solución al 50 % p/v en EtOAc) y la reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 12 g de gel de sílice; A = DCM, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 10 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El residuo se recogió en la etapa siguiente sin caracterización.

El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en KOH (5 ml) (2 M en MeOH) y THF (5 ml) y se agitó. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y el MeOH se eliminó azeotrópicamente por evaporación rotatoria. La capa de agua resultante se acidificó con ácido cítrico (ac.) al 5 % y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 24-64 % de B durante 22 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 0,062 mmol, 33 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55-8,50 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 6H), 1,57-1,49 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 36. MS (ESI) 588 (M+H).

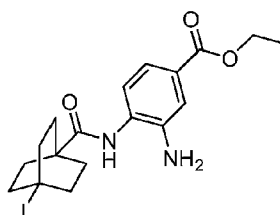
EJEMPLO 17

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2] octan-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 17A. Preparación de 3-amino-4-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de etilo

5

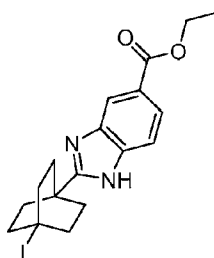


A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió el producto intermedio 4B (0,30 g, 1,1 mmol), 3,4-diaminobenzoato de etilo (0,29 g, 1,6 mmol), DMAP (0,26 g, 2,1 mmol) seguido de DMF (5 ml). A esta mezcla se le añadió EDC (0,41 g, 2,1 mmol) y el vial se tapó y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 0,38 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,73-7,68 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 6H), 2,13-2,05 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 3H). MS (ESI) 443 (M+H).

15

ETAPA B. Producto intermedio 17B. Preparación de 2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo

20



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió el producto intermedio 17A (0,17 g, 0,38 mmol) y AcOH glacial (8 ml). La reacción se agitó a 115 °C en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 0,38 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,34-8,11 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,66-7,43 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 6H), 2,19 (d a, J = 8,1 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 425 (M+H).

25

30

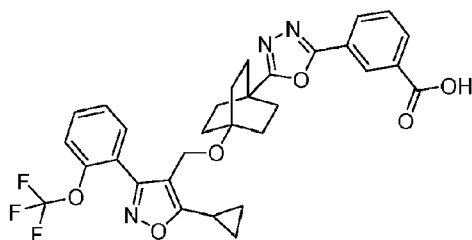
ETAPA C. EJEMPLO 17

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 17B y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (24 mg, 0,043 mmol, 37 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-7,95 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 6H), 1,54-1,44 (m, 6H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2700. MS (ESI) 553 (M+H).

35

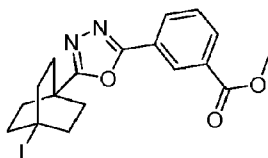
40 EJEMPLO 18

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico



(18)

ETAPA A. Producto intermedio 18A. Preparación de 3-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo



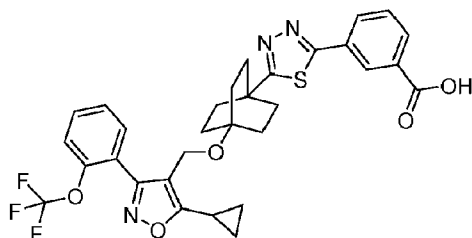
A una mezcla del producto intermedio 4B (0,24 g, 0,84 mmol), 3-(hidrazinacarbonil)benzoato de metilo (0,16 g, 0,84 mmol) (Bradner, J. E. *et al.*, documento WO 2014/071247) y DIEA (0,44 ml, 2,5 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió TBTU (0,30 g, 0,92 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió DIEA (0,29 ml, 1,7 mmol), seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,48 g, 2,5 mmol) sucesivamente y la mezcla de reacción resultante se agitó en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con K₂HPO₄ (ac.) 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 0,14 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48-8,42 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1100. MS (ESI) 439 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 18

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 18A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (19 mg, 0,033 mmol, 47 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48-8,42 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1100. MS (ESI) 596 (M+H).

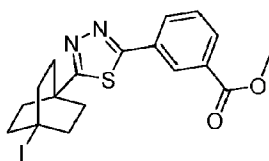
EJEMPLO 19

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico



(19)

ETAPA A. Producto intermedio 19A. Preparación de 3-(5-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato de metilo



Etapa 1: A una mezcla del producto intermedio 4B (0,24 g, 0,84 mmol), 3-(hidrazinacarbonil)benzoato de metilo (0,16 g, 0,84 mmol) (Bradner, J. E. *et al.*, documento WO 2014/071247), TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) y HOBT (0,039 g, 0,25 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió EDC (0,24 g, 1,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío y se recogió en la etapa siguiente sin caracterización.

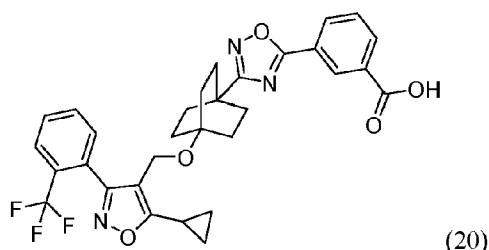
Etapa 2: El producto de la etapa 1 se disolvió en THF (5 ml), se añadió pentasulfuro de fósforo (0,48 g, 2,2 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,13 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 8,41 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (td, J = 7,9, 1,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 6H), 2,17-2,05 (m, 6H). MS (ESI) 455 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 19

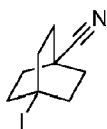
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 19A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (4,1 mg, 0,0067 mmol, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s a, 1H), 8,08 (t a, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71-7,60 (m, 3H), 7,56 (t a, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 6H), 1,71-1,59 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1700. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 20

Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 20A. Preparación de 4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-carbonitrilo



Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto intermedio 4B (0,56 g, 2,0 mmol), THF (20 ml) y TEA (0,42 ml, 3,0 mmol). La mezcla se enfrió a -30 °C, después se añadió cloroformiato de etilo (0,23 ml, 2,4 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h a -30 °C. La reacción se filtró, tanto el matraz como la torta de filtro se lavaron con una cantidad adicional de THF enfriado con hielo (15 ml) y la reacción se enfrió a -20 °C.

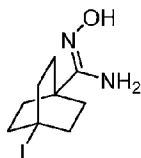
Etapa 2: La mezcla generada anteriormente se enfrió a -20 °C y se dispersó gas amoníaco a través de la mezcla durante 10 min. Después de agitar a esta temperatura durante 40 min, el disolvente se concentró y el residuo se recogió en la etapa siguiente sin purificación ni caracterización.

Etapa 3: El residuo de la etapa anterior se disolvió en THF (12 ml), se añadió piridina (0,53 ml, 6,6 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,57 ml, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. A esta mezcla se le añadió MeOH (5 ml) y K₂HPO₄ (ac.) 1 M (5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con HCl 1 M (ac.), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 1,4 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,56-2,46 (m, 6H), 2,14-2,04 (m, 6H).

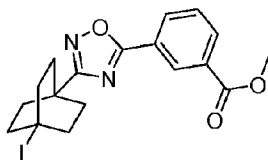
5

ETAPA B. Producto intermedio 20B. Preparación de (Z)-N-hidroxi-4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



- 10 A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió el producto intermedio 20A (0,37 g, 1,4 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,49 g, 7,1 mmol), MeOH (14 ml) y TEA (0,99 ml, 7,1 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 1,4 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,26-7,14 (s a, 1H), 4,55-4,33 (s a, 2H), 2,51 (d a, J = 8,3 Hz, 6H), 1,93-1,85 (m, 6H).
- 15

ETAPA C. Producto intermedio 20C. Preparación de 3-(3-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo



20

Etapa 1: A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió ácido 3-(metoxycarbonil)benzoico (0,14 g, 0,75 mmol) y DCM (4 ml). A esta mezcla se le añadió CDI (0,13 g, 0,82 mmol) en una porción, tras lo cual se observó desprendimiento de gas. La reacción se agitó durante 30 min, se añadió el producto intermedio 20B (0,20 g, 0,68 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de N₂.

25

Etapa 2: El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se agitó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 0,57 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,33-8,24 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 6H), 2,23-2,13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

30

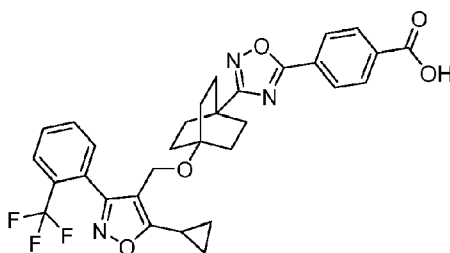
35 ETAPA D. EJEMPLO 20

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 20C y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (27 mg, 0,047, 41 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59-8,54 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 6H), 1,64-1,51 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 2,3 Hz, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 510. MS (ESI) 580 (M+H).

40

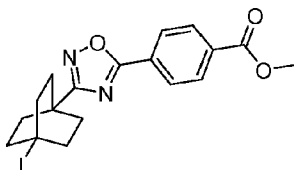
EJEMPLO 21

- 45 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



(21)

ETAPA A. Producto intermedio 21A. Preparación de 4-(3-(4-iodobencilo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo



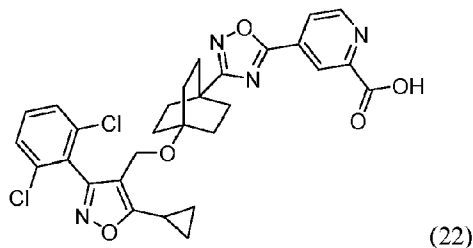
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20C, haciendo reaccionar el producto intermedio 20B y ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico: (240 mg, 0,55 mmol, 81 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25-8,15 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 6H), 2,23-2,13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 21

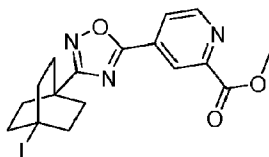
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 21A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (41 mg, 0,070 mmol, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 4H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 6H), 1,62-1,53 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 880. MS (ESI) 580 (M+H).

EJEMPLO 22

Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico



ETAPA A. Producto intermedio 22A. Preparación de 4-(3-(4-iodobicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinato de metilo



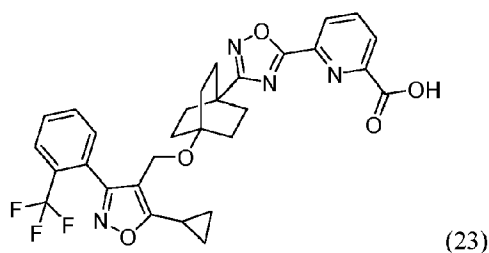
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20C, haciendo reaccionar el producto intermedio 20B y ácido 2-(metoxicarbonil)isonicotínico: (0,25 g, 0,57 mmol, 76 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,39-8,31 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 6H), 2,22-2,16 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 22

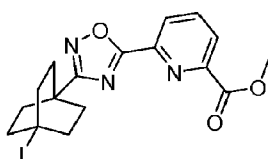
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 22A y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (2,4 mg, 0,0041, 4 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02-8,94 (m, 1H), 8,54-8,45 (m, 1H), 8,23-8,15 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 6H), 1,56-1,44 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 210. MS (ESI) 582 (M+H).

EJEMPLO 23

Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico



ETAPA A. Producto intermedio 23A. Preparación de 6-(3-(4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinato de metilo



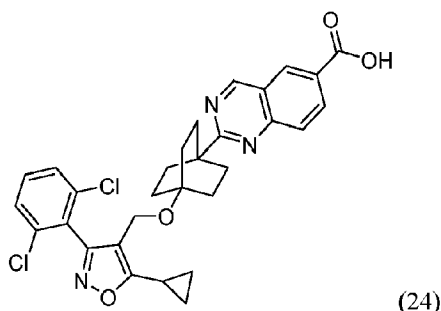
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20C, haciendo reaccionar el producto intermedio 20B y ácido 6-(metoxicarbonil)picolínico: (0,24 g, 0,55 mmol, 73 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,03-8,97 (m, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 6H), 2,22-2,13 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 23

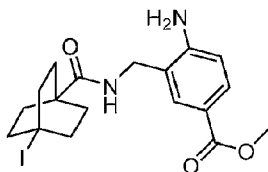
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 22A y (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metanol: (12 mg, 0,020 mmol, 17 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37-8,31 (m, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 6H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2800. MS (ESI) 581 (M+H).

EJEMPLO 24

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico



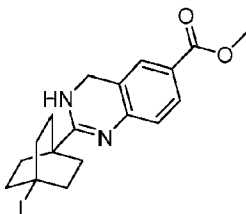
ETAPA A. Producto intermedio 24A. Preparación de 4-amino-3-((4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió el producto intermedio 4B (0,19 g, 0,69 mmol), MeCN (7 ml) y HBTU (0,31 g, 0,83 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de diclorhidrato de 4-amino-3-(aminometil)benzoato de metilo (0,26 g, 0,69 mmol) (Pascal, R. *et al.* Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761) y DIEA (0,48 ml, 2,8 mmol) disueltos en MeCN (3 ml) y la reacción se agitó en atmósfera de N₂. Después de 2 h, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 40 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se

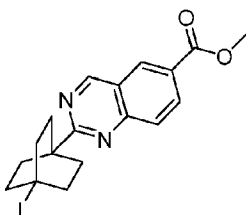
combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 0,66 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,81-7,77 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 5,85-5,73 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 6H), 1,95-1,86 (m, 6H). MS (ESI) 443 (M+H).

5 ETAPA B. Producto intermedio 24B. Preparación de 2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxilato de metilo



10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió el producto intermedio 24A (0,29 g, 0,66 mmol) y AcOH glacial (7 ml). La mezcla se agitó a reflujo. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se concentró, el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se diluyó con K₂HPO₄ (ac.) 1 M (50 ml). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 0,57 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 6H), 1,99 (s a, 6H). MS (ESI) 425 (M+H).

20 ETAPA C. Producto intermedio 24C. Preparación de 2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxilato de metilo



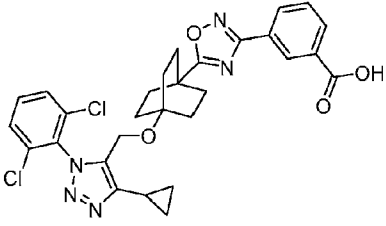
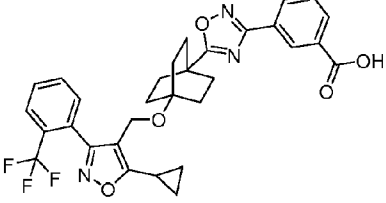
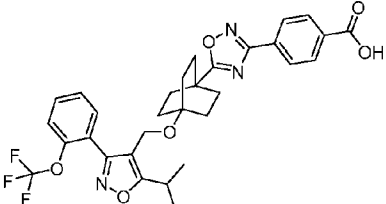
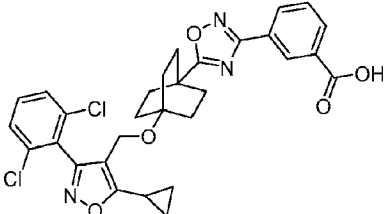
25 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió el producto intermedio 24B (0,24 g, 0,57 mmol), THF (6 ml) y DDQ (0,13 g, 0,57 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N₂ durante 25 minutos, tras lo cual la reacción se repartió en K₂HPO₄ (ac.) 1 M (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 0,40 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,44-9,42 (m, 1H), 8,69-8,63 (m, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 6H). MS (ESI) 423 (M+H).

35 ETAPA D. EJEMPLO 24

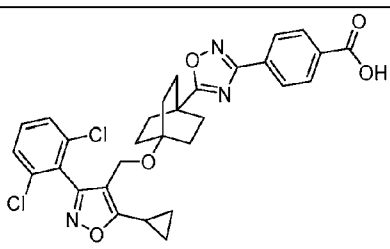
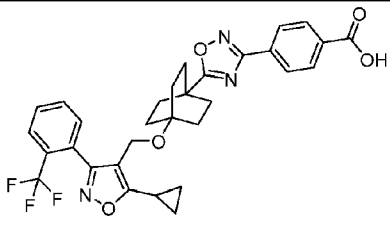
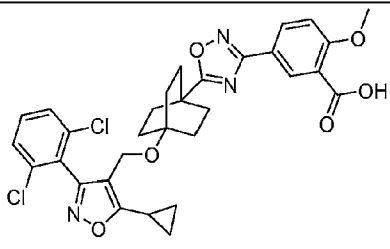
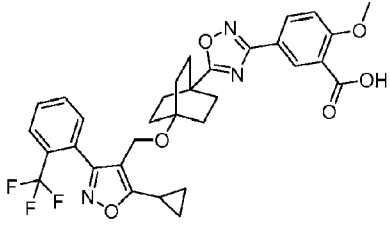
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 24C y (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol: (41 mg, 0,072 mmol, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,71-8,65 (m, 1H), 8,44-8,34 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 6H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 565 (M+H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 1 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

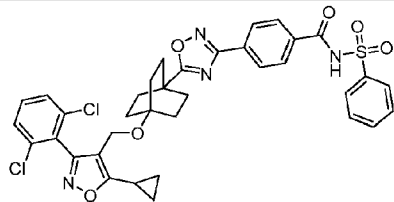
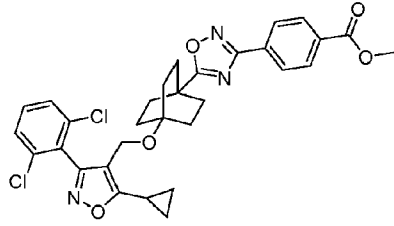
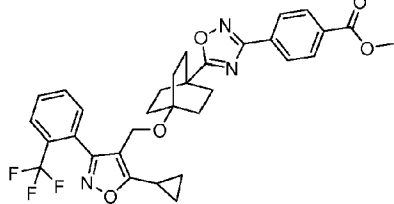
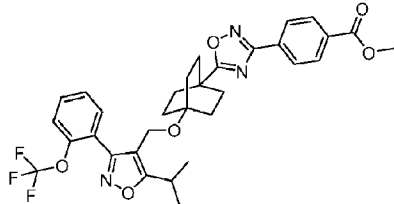
Tabla 1

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
5	 Ácido 3-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 6H), 1,55-1,46 (m, 6H), 1,02 (s, 2H), 0,97-0,92 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 71. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
25	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52-8,48 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,01 (d a, J = 8,5 Hz, 6H), 1,56 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,18-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 1
26	 Ácido 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11-7,99 (m, 4H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 6H), 1,72-1,59 (m, 6H), 1,32 (d a, J = 6,9 Hz, 6H). CE₅₀ del FXR (nM) = 980. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 1
27	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46-7,94 (m, 3H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,00 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,55-1,40 (m, 6H), 1,06 (s a, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 26. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 1

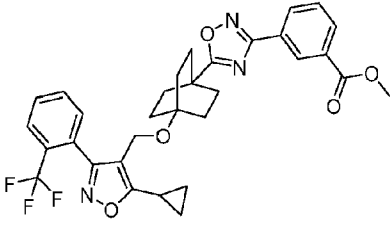
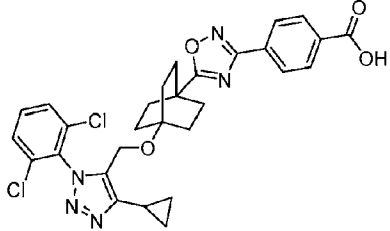
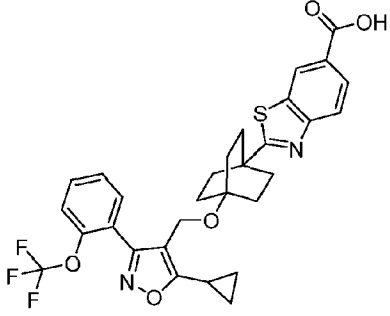
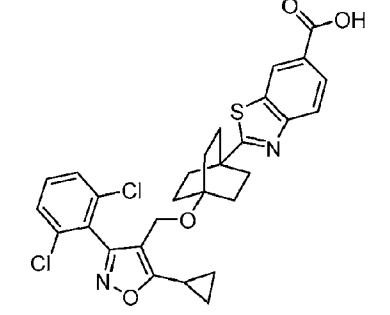
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
28	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,18-8,09 (m, 4H), 7,59-7,48 (m, 3H), 4,30-4,25 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 6H), 1,68-1,59 (m, 6H), 1,21-1,15 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 40. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 1
29	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40-8,04 (m, 3H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,06 (s a, 6H), 1,59 (s a, 6H). CE₅₀ del FXR (nM) = 330. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 1
30	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,50 (s a, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 37. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 4
31	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24-8,19 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 6H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,13 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 370. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 4

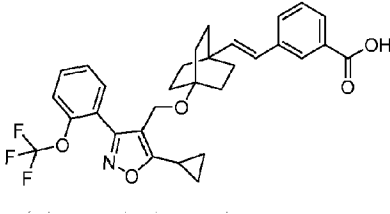
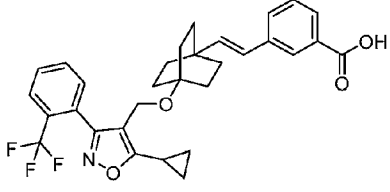
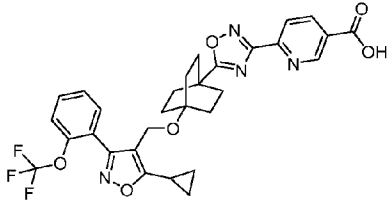
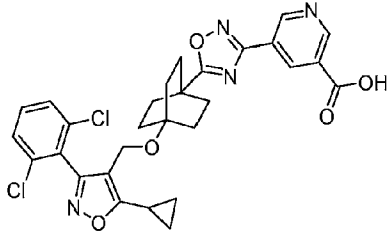
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
32	 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(fenilsulfonil)benzamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-8,00 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 4,21-4,13 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 720 (M+H).	Ej. 3
33	 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,06 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,98 (d a, J = 8,5 Hz, 6H), 1,56-1,41 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 1
34	 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 6H), 1,62-1,50 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 5100. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 1
35	 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2400. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 1

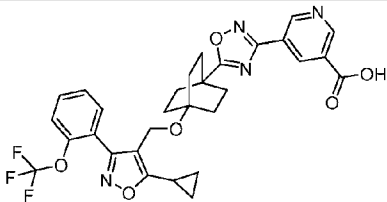
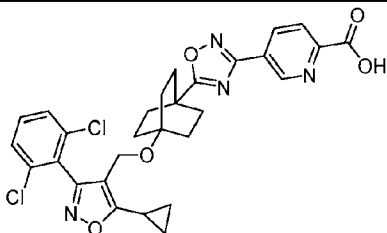
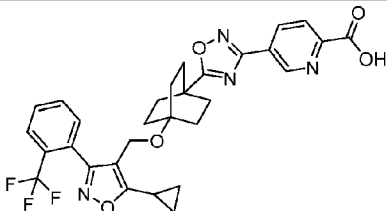
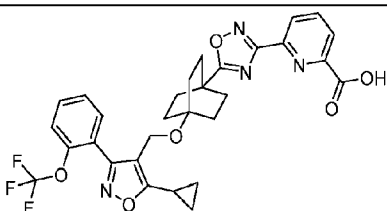
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
36	 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 6H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3500. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 1
37	 Ácido 4-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76-7,92 (m, 4H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,97 (s a, 6H), 1,47 (s a, 6H), 1,01 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,93 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 190. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
38	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74-8,61 (m, 1H), 8,00 (s a, 2H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57 (s a, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,06 (s a, 6H), 1,68 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 360. MS (ESI) 585 (M+H).	Ej. 6
39	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,99 (d a, J = 11,3 Hz, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,59 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,53 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 6

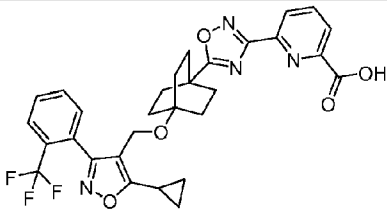
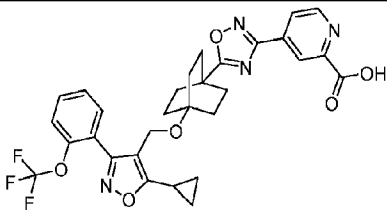
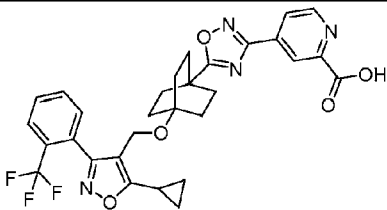
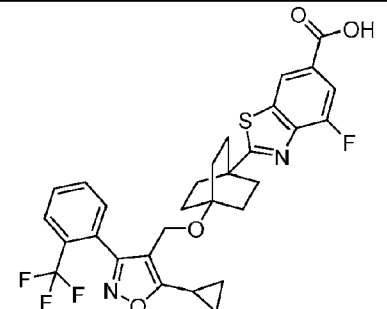
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
40	 Ácido (E)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23-7,83 (m, 3H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,50-7,31 (m, 1H), 6,43-6,21 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 6H), 1,61-1,52 (m, 6H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 7
41	 Ácido (E)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57-8,23 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,47-7,28 (m, 1H), 6,39-6,16 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 470. MS (ESI) 538 (M+H).	Ej. 7
42	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20-9,13 (m, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,27 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 2,12-1,99 (m, 6H), 1,70-1,57 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
43	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33-9,27 (m, 1H), 9,25-9,19 (m, 1H), 8,71-8,64 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 6H), 1,55-1,47 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 230. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 4

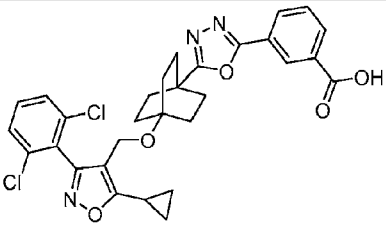
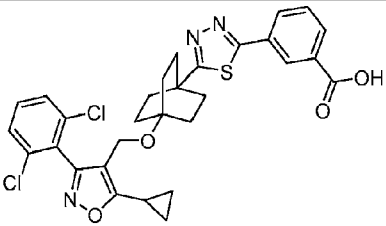
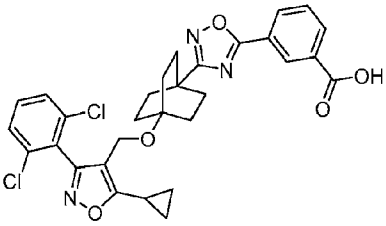
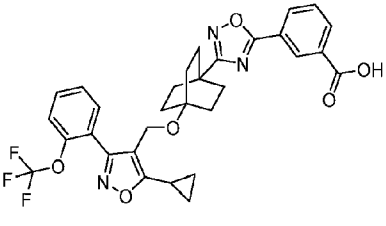
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
44	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 6H), 1,72-1,61 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 870. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
45	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19-9,10 (m, 1H), 8,45-8,36 (m, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 6H), 1,51 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 490. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 4
46	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80-8,70 (m, 1H), 8,68-8,50 (m, 1H), 8,42-8,25 (m, 1H), 8,00-7,88 (m, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,64-7,47 (m, 1H), 4,24-4,01 (m, 2H), 2,27 (s a, 1H), 2,02 (s a, 6H), 1,56 (s a, 6H), 1,21-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
47	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15-8,04 (m, 3H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 6H), 1,69-1,60 (m, 6H), 1,15 (s a, 2H), 1,08 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 550. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4

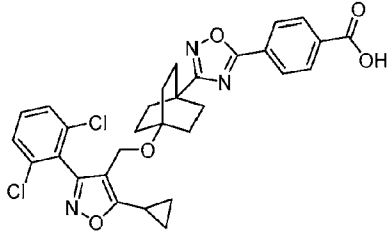
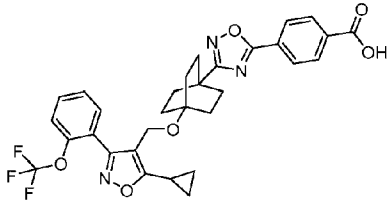
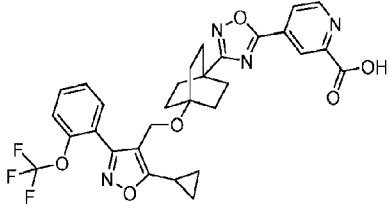
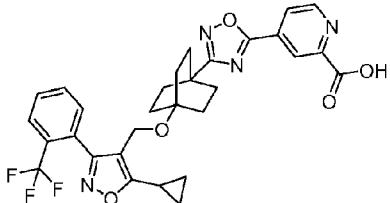
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
48	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,07 (m, 3H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 6H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
49	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83-8,74 (m, 1H), 8,48-8,38 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 4
50	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94-8,75 (m, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,64-1,49 (m, 6H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 4
51	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,57 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 500. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 15

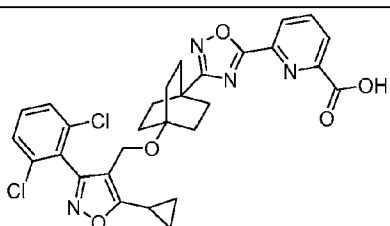
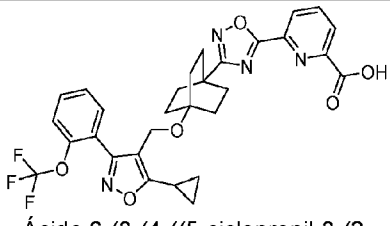
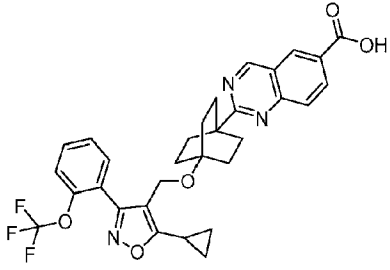
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
52	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47-8,40 (m, 1H), 8,17-8,08 (m, 2H), 7,63 (s, 3H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,55-1,44 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 18
53	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43-8,37 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,60 (d a, J = 8,5 Hz, 2H),	Ej. 19
		4,20 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 6H), 1,60-1,46 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 597 (M+H).	
54	 Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,26 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 6H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20
55	 Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,24 (dd a, J = 20,0, 7,8 Hz, 2H), 7,78-7,63 (m, 3H), 7,58 (t a, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 5H), 1,71-1,59 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 20

(continuación)

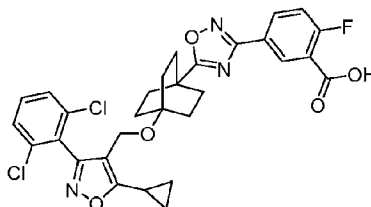
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
56	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (c, J = 8,2 Hz, 4H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 6H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 75. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 20
57	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19-8,08 (m, 4H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,71-1,59 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 650. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 20
58	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70-8,45 (m, 1H), 8,26-8,09 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 6H), 1,74-1,56 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4000. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20
59	 Ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01-8,94 (m, 1H), 8,52-8,47 (m, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,97 (s a, 6H), 1,58 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3800. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 20

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
60	 Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40-8,17 (m, 3H), 7,69-7,50 (m, 3H), 4,22-4,12 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 20
61	 Ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s a, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,64 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 840. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 20
62	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 24

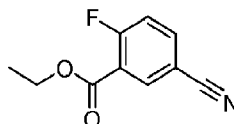
EJEMPLO 64

5 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico



ETAPA A. Producto intermedio 64A. Preparación de 5-ciano-2-fluorobenzoato de etilo

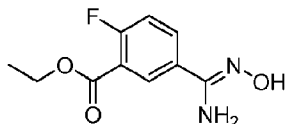
10



A una solución de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (0,50 g, 3,0 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo

(0,51 ml, 7,0 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; B al 0 % a B al 25 %, caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 2,6 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,6, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 1H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 64B. Preparación de (Z)-2-fluoro-5-(N-hidroxicarbamimidóil)benzoato de etilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 64A como material de partida: (0,51 g, 2,3 mmol, 88 % de rendimiento, sólido de color amarillo claro). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,7, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

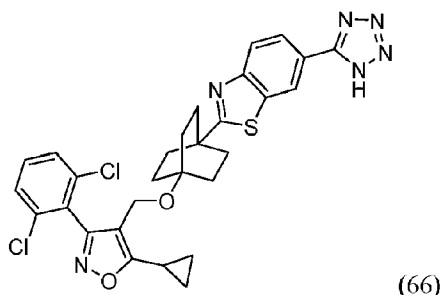
ETAPA C. EJEMPLO 64

Etapas 1: A una solución del producto intermedio 16B (33 mg, 0,076 mmol), el producto intermedio 64B (17 mg, 0,076 mmol) y BOP (37 mg, 0,083 mmol) en DMF (0,10 ml) se le añadió TEA (32 µl, 0,23 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de litio al (ac.) al 10 %, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se recogió en la etapa siguiente sin más purificación o caracterización.

Etapas 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en NaOH (ac.) 1 M (1,5 ml) y THF (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 h, la reacción se acidificó con ácido cítrico (ac.) al 5 % y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 28-68 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,023 mmol, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48-8,20 (m, 1H), 8,03 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,46 (s a, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,59-1,40 (m, 6H), 1,13 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,06 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 598 (M+H).

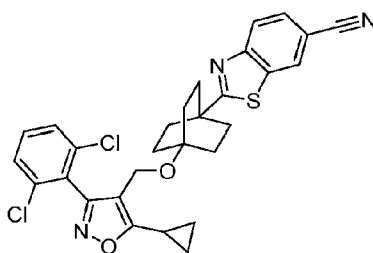
EJEMPLO 66

4-(((4-(6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



(66)

ETAPA A. Producto intermedio 66A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



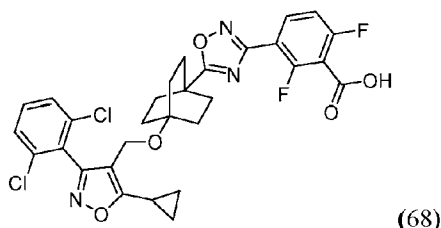
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 16 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 16B y 4-amino-3-mercaptopbenzonitrilo (Véase en general Chedekel, M. R., *et al.* Synth. Commun. 1980, 10, 167-173): (17 mg, 0,031 mmol, 30 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,32-1,95 (m, 7H), 1,69-1,61 (m, 6H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

10 ETAPA B. EJEMPLO 66

Una solución del producto intermedio 66A (17 mg, 0,031 mmol), azida sódica (12 mg, 0,18 mmol) y cloruro de amonio (9,8 mg, 0,18 mmol) en NMP (0,21 ml) se agitó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5 u C18 21,2 x 100 mm; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:H₂O con TFA al 0,1 %; fase móvil A = 10:90 de MeOH:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: del 10 al 100% de B durante 10 min, a continuación una retención de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 6H), 1,56-1,49 (m, 6H), 1,14 (dt, J = 8,3, 3,0 Hz, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 390. MS (ESI) 593 (M+H).

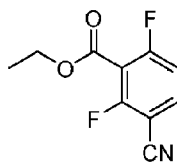
25 EJEMPLO 68

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico



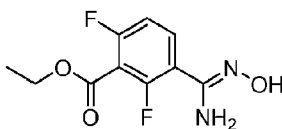
30

ETAPA A. Producto intermedio 68A. Preparación de 3-ciano-2,6-difluorobenzoato de etilo



35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 64A, usando ácido 3-ciano-2,6-difluorobenzoico como material de partida: (0,46 g, 2,2 mmol, 79 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,89-7,64 (m, 1H), 7,11 (td, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 212 (M+H).

40 ETAPA B. Producto intermedio 68B. Preparación de (Z)-2,6-difluoro-3-(N-hidroxycarbamimidoyl)benzoato de etilo



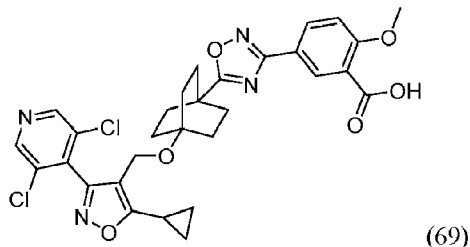
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 68A como material de partida: (0,2 g, 0,81 mmol, 38 % de rendimiento, sólido de color amarillo claro). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 7,68 (td, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,31-7,14 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 245 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 68

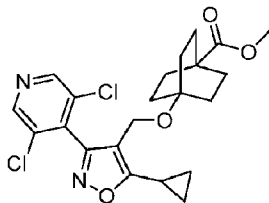
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 68B y el producto intermedio 16B: (24 mg, 0,037 mmol, 40 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,42-14,05 (s a, 1H), 8,11 (td, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,30 (tt, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 2,07-1,92 (m, 6H), 1,59-1,43 (m, 6H), 1,14 (dt, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 616 (M+H).

EJEMPLO 69

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico

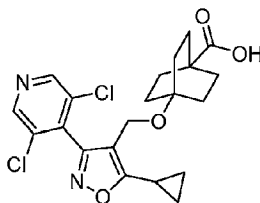


ETAPA A. Producto intermedio 69A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



A un vial de centelleo de 20 ml equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió el producto intermedio 4A (0,47 g, 1,6 mmol), (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol (0,45 g, 1,6 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (0,49 g, 1,9 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,70 ml, 3,2 mmol) y DCE (2 ml). El recipiente se lavó abundantemente con N₂, se tapó y se agitó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 19 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 0,52 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,08 (tt, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 6H), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

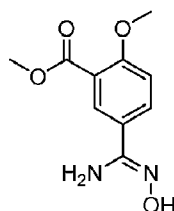
ETAPA B. Producto intermedio 69B. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



Una solución del producto intermedio 69A (240 mg, 0,52 mmol), NaOH 1 M (ac.) (5,2 ml, 5,2 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el residuo se trató con agua (7,5 ml) y se acidificó con HCl (ac.) 1 M. El precipitado se filtró, se lavó bien con agua y se secó al vacío para

proporcionar el compuesto del título (180 mg, 0,41 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,29 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,75-1,62 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 6H), 1,14 (dt, J = 8,3, 3,0 Hz, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). MS (ESI) 437 (M+H).

5 ETAPA C. Producto intermedio 69C. Preparación de (Z)-5-(*N*-hidroxicarbamidoil)-2-metoxibenzoato de metilo



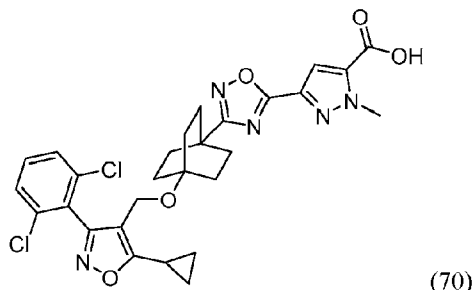
10 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo como material de partida: (0,18 g, 0,78 mmol, 30 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58-9,52 (m, 1H), 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

15 ETAPA D. EJEMPLO 69

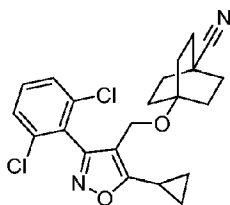
15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapas C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 69C: (40 mg, 0,061 mmol, 67 % de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 6H), 1,51-1,40 (m, 6H), 1,26-1,13 (m, 2H), 1,13-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 56. MS (ESI) 611 (M+H).

20 EJEMPLO 70

25 Ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

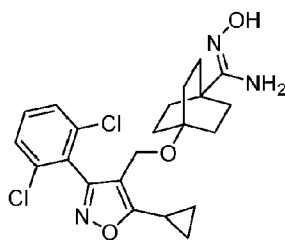


30 ETAPA A. Producto intermedio 70A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonitrilo



35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, usando el producto intermedio 16B como material de partida: (57 mg, 0,14 mmol, 83 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,59 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 470. MS (ESI) 417 (M+H).

40 ETAPA B. Producto intermedio 70B. Preparación de (Z)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



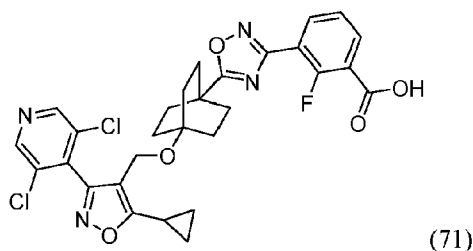
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 70A como material de partida: (32 mg, 0,071 mmol, 92 % de rendimiento, aceite transparente).
 5 RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 4,46 (s a, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 6H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 70

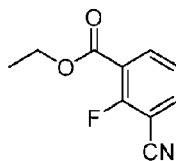
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64, haciendo reaccionar el producto intermedio 70B y ácido 5-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico: (5,1 mg, 0,088 mmol, 25 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,58 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 5H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 6H), 1,53-1,44 (m, 6H), 1,16-1,10 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 430. MS (ESI) 584 (M+H).

EJEMPLO 71

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

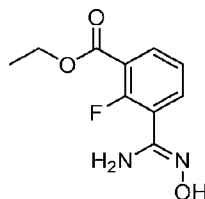


ETAPA A. Producto intermedio 71A. Preparación de 3-ciano-2-fluorobenzoato de etilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 64A, usando ácido 3-ciano-2-fluorobenzoico como material de partida: (0,55 g, 2,8 mmol, 93 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24-8,08 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 71B. Preparación de (Z)-2-fluoro-3-(N-hidroxycarbamimidoyl)benzoato de etilo



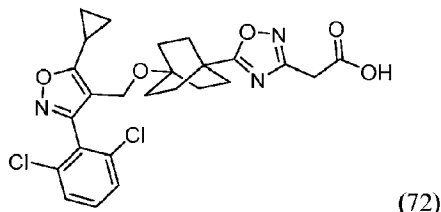
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 71A como material de partida: (0,35 g, 1,6 mmol, 55 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 71

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 71B: (16 mg, 0,027 mmol, 59 % de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,15 (t a, J = 6,4 Hz, 1H), 8,05 (t a, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 6H), 1,56-1,41 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,11-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 69. MS (ESI) 599 (M+H).

EJEMPLO 72

Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)acético

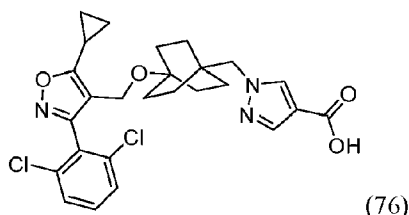


Etapa 1: A una solución del producto intermedio 16B (20 mg, 0,046 mmol), (E)-3-amino-3-(hidroxiimino)propanoato de *tert*-butilo (8,0 mg, 0,046 mmol) y BOP (22 mg, 0,050 mmol) en DMF (0,1 ml) se le añadió y Et₃N (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de litio (ac.) al 10 %, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto (26 mg, 0,045 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) 574 (M+H).

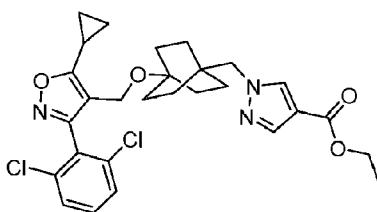
Etapa 2: Al producto (26 mg, 0,045 mmol) de la etapa 1 anterior se le añadió HCl (0,23 ml, 0,91 mmol) (4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,90 mg, 1,7 µmol, 4 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,63 (s a, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,98-1,84 (m, 6H), 1,48 (s a, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3100. MS (ESI) 518 (M+H).

EJEMPLO 76

Ácido 1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 76A. Preparación de 1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución del producto intermedio 104A (20 mg, 0,047 mmol) y 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,6 mg, 0,062 mmol) en tolueno (0,2 ml) se le añadió cianometiltributylfosforano (18 mg, 0,076 mmol) a ta. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 6 h, la reacción se enfrió y la mezcla de reacción en bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 4 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,046 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. MS (ESI) 544 (M+H).

5

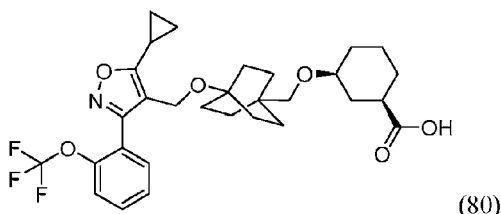
ETAPA B. EJEMPLO 76

A una solución del producto intermedio 76A (25 mg, 0,046 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH (ac.) 1 M (0,23 ml, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió y la mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5 u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, ejecución de 15 min, del 0 % al 100 % del disolvente B = MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-TFA al 0,1 %, Disolvente A = MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %). La fracción deseada se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 0,012 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01-7,93 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 6H), 1,32-1,24 (m, 6H), 1,12 (dt, J = 8,5, 2,9 Hz, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 290. MS (ESI) 516 (M+H).

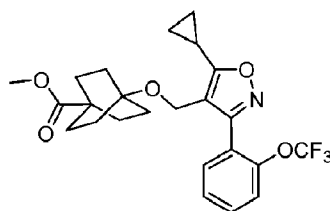
15

EJEMPLO 80

- 20 Ácido cis-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexanocarboxílico



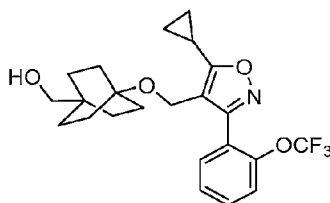
- 25 ETAPA A. Producto intermedio 80A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



- 30 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 16A, sustituyendo (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol donde sea apropiado: (0,21 g, 0,45 mmol, 44 % de rendimiento, aceite incoloro). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,63-7,56 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 6H), 1,67-1,59 (m, 6H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H).

35

- ETAPA B. Producto intermedio 80B. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



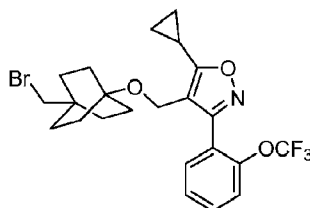
40

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 104A, usando el producto intermedio 80A como material de partida: (0,15 g, 0,35 mmol, 80 % de rendimiento, aceite incoloro). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,62-7,58 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,59 (m, 6H), 1,54 (m, 6H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H).

45

- ETAPA C. Producto intermedio 80C. Preparación de 4-((4-bromometil)biciclo[2.2.2]octan-1-iloxi)metil-5-ciclopropil-3-

(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol



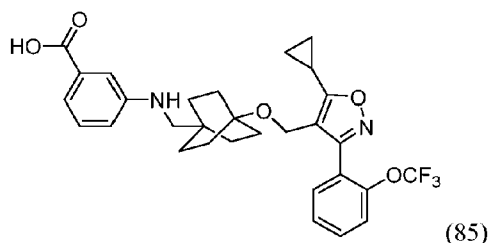
- 5 A una solución del producto intermedio 80B (450 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió Ph_3P (410 mg, 1,5 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió CBr_4 (510 mg, 1,5 mmol) en porciones. Después de agitar 2 d, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 40 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; 0 % de B a 30 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título
- 10 (310 mg, 0,62 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,61-7,54 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,59 (s, 12H), 1,24-1,17 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). MS (ESI) 500,0 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 80

- 15 Una solución de (1S,3R)-3-hidroxiciclohexan-1-carboxilato de metilo (63 mg, 0,40 mmol) en NMP anhidra (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió K OtBu (27 mg, 0,24 mmol). Después de 5 minutos, se añadió el producto intermedio 80C (40 mg, 0,080 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl (ac.) 1 M a pH ~3. La mezcla de reacción
- 20 resultante se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se volvió a purificar mediante HPLC
- 25 preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,2 mg, 17 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70-7,63 (m, 1H), 7,59 (d a, J = 6,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,31 (tt, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 12H), 1,29-1,20 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,15-1,09 (m, 3H), 1,07-1,00 (m, 3H). CE_{50} del FXR (nM) = 5100. MS (ESI) 564 (M+H).
- 30

EJEMPLO 85

- 35 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilamino)benzoico

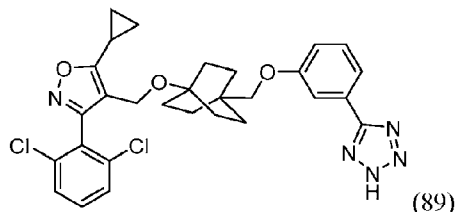


- 40 A una solución del producto intermedio 80C (35 mg, 0,070 mmol) y 3-aminobenzoato de etilo (14 mg, 0,084 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió K OtBu (7,9 mg, 0,070 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg, 21 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz,
- 45
- 50

DMSO- d_6) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,80 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 12H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 610. MS (ESI) 557 (M+H).

5 EJEMPLO 89

4-((4-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



10

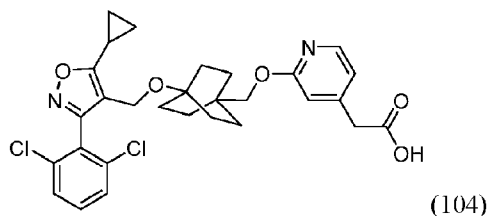
Una mezcla del ejemplo 88 (19 mg, 0,036 mmol), dibutilestananona (18 mg, 0,073 mmol) y azidotrimetilsilano (42 mg, 0,36 mmol) en tolueno (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, 0,0070 mmol, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69-7,61 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,48 (s a, 1H), 7,29 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 6H), 1,44-1,30 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 566 (M+H).

25

EJEMPLO 104

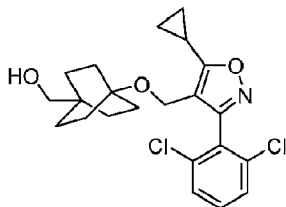
Ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-4-il)acético

30



ETAPA A. Producto intermedio 104A. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol

35



A una solución en agitación del producto intermedio 16A (0,35 g, 0,78 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,39 ml, 0,78 mmol) (solución 2 M en THF) gota a gota. La reacción se calentó lentamente a ta durante un periodo de 30 min. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron EtOAc y HCl (ac.) 1 M y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 0,76 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H),

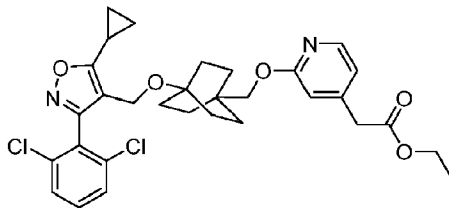
40

45

1,47 (s, 12H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 2H). MS (ESI) 422,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 104B. Preparación de 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-4-il)acetato de etilo

5



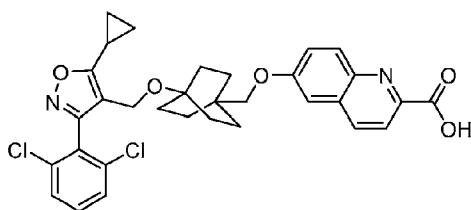
A una solución en agitación del producto intermedio 104A (15 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió KOtBu (8,0 mg, 0,071 mmol). Después de 5 min, se añadió 2-(2-fluoropiridin-4-il)acetato de etilo (9,8 mg, 0,053 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,017 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,56 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 6H), 1,53-1,46 (m, 6H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H). MS (ESI) 585,2 (M+H).

20 ETAPA C. EJEMPLO 104

A una solución en agitación del producto intermedio 104B (10 mg, 0,017 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (1,4 mg, 0,034 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-64 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 31-71 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 0,0041 mmol, 24 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 6,85 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,28 (td, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 1,58-1,42 (m, 6H), 1,36 (d a, J = 8,5 Hz, 6H), 1,14 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 210 nM. MS (ESI) 557,3 (M+H).

EJEMPLO 105

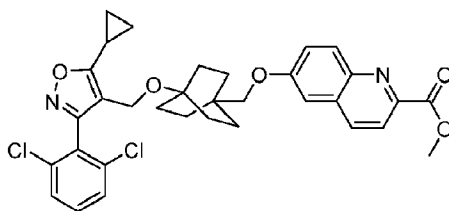
40 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



(105)

ETAPA A. Producto intermedio 105A. Preparación de 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo

45



A una solución en agitación del producto intermedio 104A (17 mg, 0,039 mmol) y 6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (12 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (20 mg, 0,078 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (16 mg, 0,078 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,033 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,23-8,12 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 6H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,11 (td, *J* = 8,0, 2,8 Hz, 2H). MS (ESI) 607,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 105

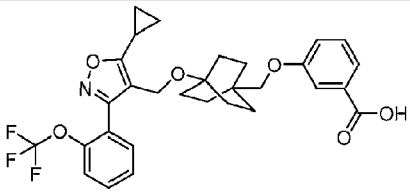
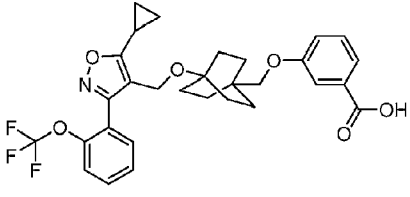
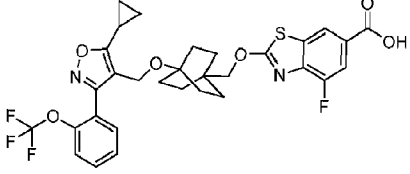
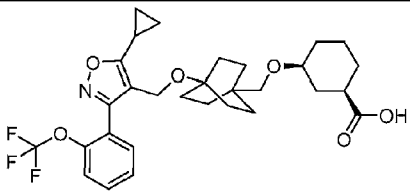
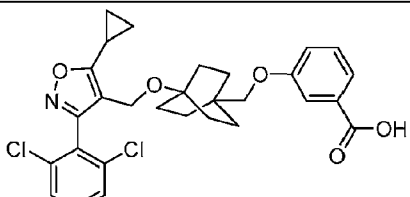
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104 (Etapa C), usando el producto intermedio 105A como material de partida: (7,4 mg, 0,012 mmol, 38 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (t a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,43 (d a, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,57 (d a, *J* = 7,9 Hz, 6H), 1,48-1,34 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, *J* = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 76 nM. MS (ESI) 593,2 (M+H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 2 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

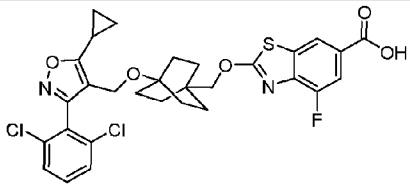
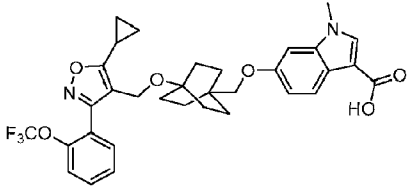
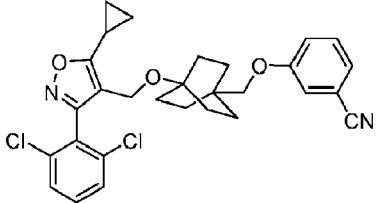
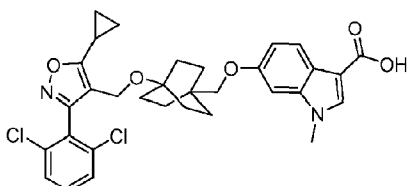
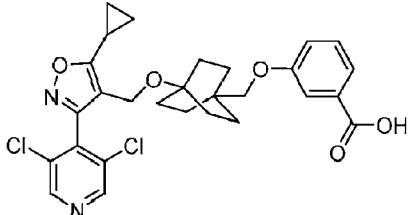
Tabla 2

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
73	(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,63 (s, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 600. MS (ESI) 490 (M+H).	Ej. 72
74	5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,63 (s, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 520. MS (ESI) 503 (M+H).	Ej. 72

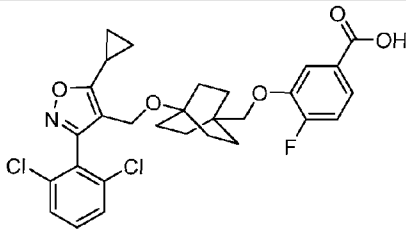
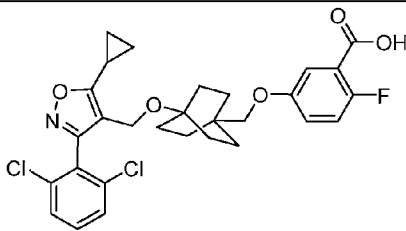
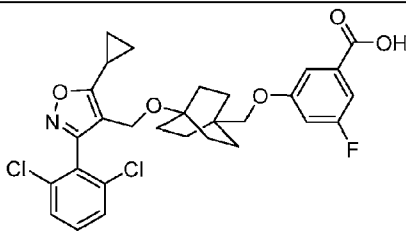
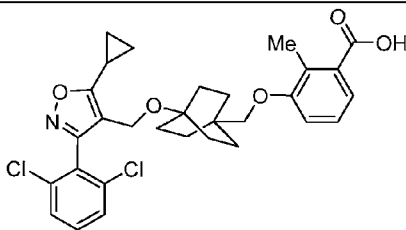
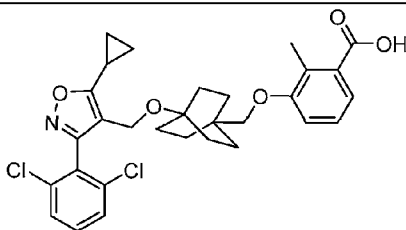
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
77	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,49 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 12H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 558 (M+H).	Ej. 105
78	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62-8,57 (m, 1H), 8,33 (s a, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,53 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 12H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 559 (M+H).	Ej. 105
79	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,58 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 7,52 (t a, J = 7,8 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 12H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 633 (M+H).	Ej. 104
81	 Ácido <i>trans</i>-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexanocarboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,52-1,36 (m, 12H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,17-1,01 (m, 7H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 4700. MS (ESI) 564 (M+H).	Ej. 80
82	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,49 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 22. MS (ESI) 542 (M+H).	Ej. 105

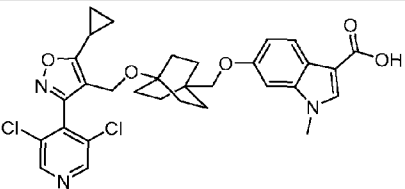
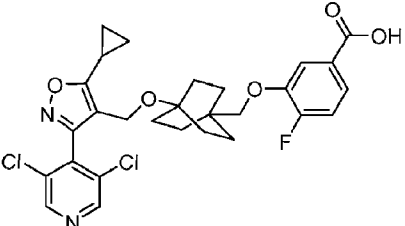
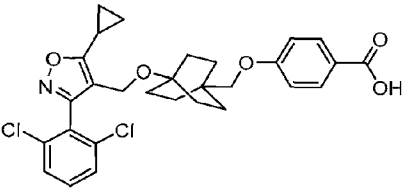
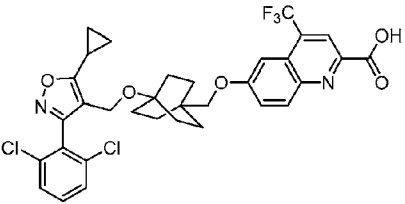
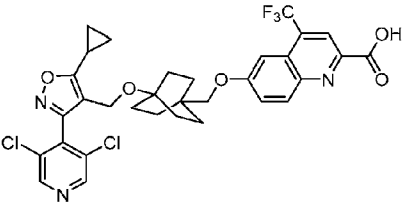
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
83	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38-8,33 (m, 1H), 7,69 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,56 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,17-1,02 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 617 (M+H).	Ej. 104
84	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-metil-1H-indol-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93-7,84 (m, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,61 (d a, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 6H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 320. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 105
88	 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzonitrilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64-7,59 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,23 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 960. MS (ESI) 523 (M+H).	Ej. 105
90	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,77 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 11. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 104
91	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,48 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 33. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 105

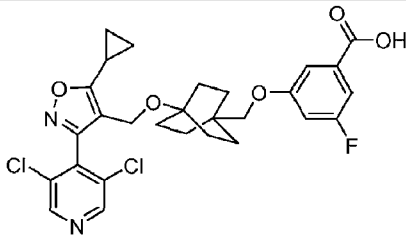
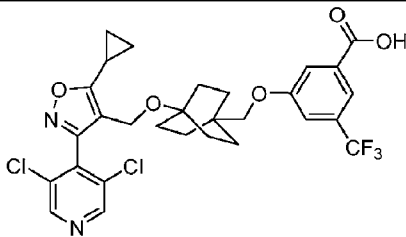
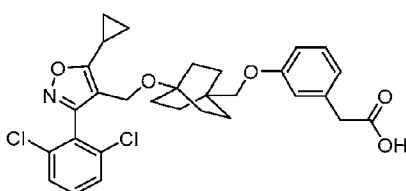
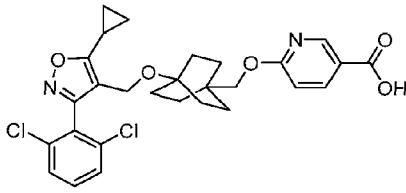
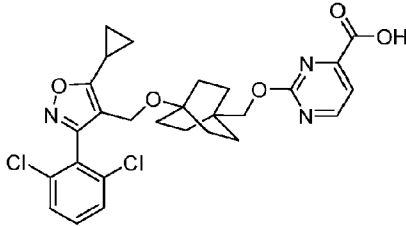
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
92	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
93	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,03 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 32. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
94	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,36-7,07 (m, 2H), 6,96 (s a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s a, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
95	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metilbenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,35-7,10 (m, 2H), 7,05-6,79 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,42-2,21 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 400. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
96	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105

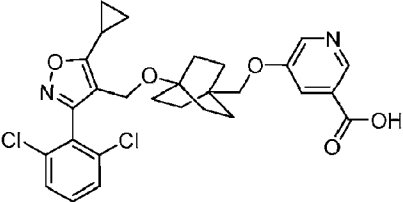
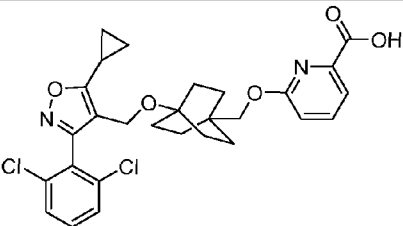
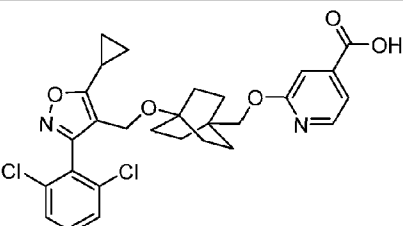
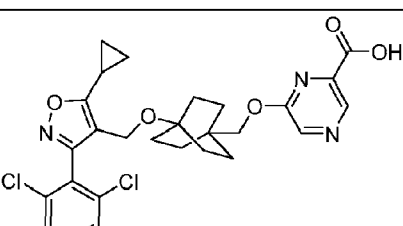
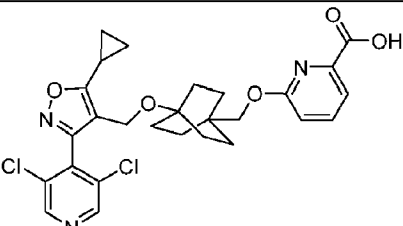
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
97	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,39-1,30 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 28. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 105
98	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 22. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 105
99	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 542 (M+H).	Ej. 105
100	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34-8,27 (m, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,28 (s a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,49-1,35 (m, 6H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 7. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 105
101	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,82-13,55 (m, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,39-2,24 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 8. MS (ESI) 662 (M+H).	Ej. 105

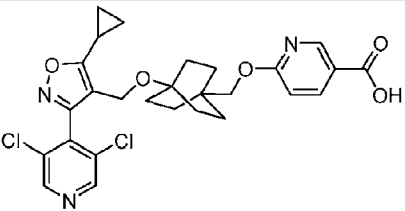
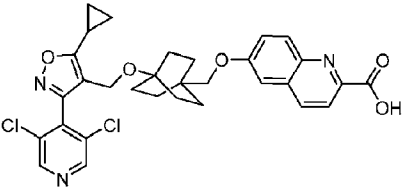
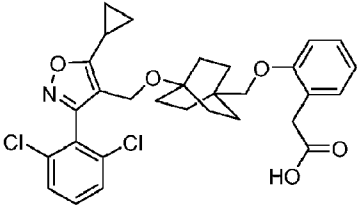
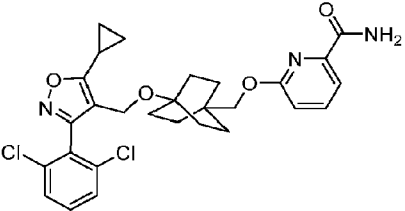
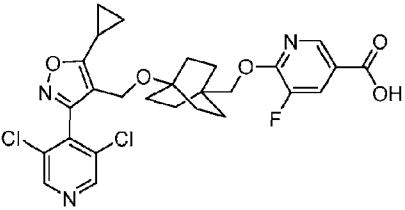
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
102	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,43-1,32 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 105
103	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 4. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 105
106	 Ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68-7,61 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,69 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,14 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
107	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57-8,11 (m, 1H), 8,13-7,76 (m, 1H), 7,24-6,91 (m, 3H), 6,84-6,55 (m, 1H), 4,71-4,32 (m, 2H), 4,29-3,95 (m, 2H), 2,36-2,03 (m, 1H), 1,95-1,16 (m, 12H), 1,05-0,63 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 77. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104
108	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirimidin-4-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,25 (s a, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 6H), 1,36 (d a, J = 14,3 Hz, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 540. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104

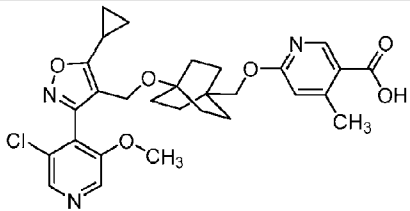
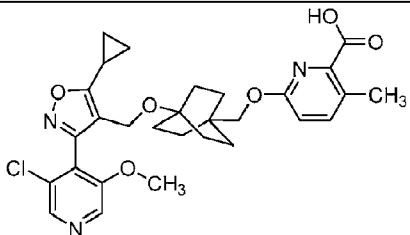
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
109	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s a, 1H), 8,51-8,30 (m, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,53 (d a, J = 15,3 Hz, 6H), 1,37 (d a, J = 15,0 Hz, 6H), 1,22-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 150. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 105
110	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87-7,74 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 6,95 (s a, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,50 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,37 (d a, J = 5,8 Hz, 6H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104
111	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isonicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,30 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 110. MS (ESI) 543 (M+H).	Ej. 104
112	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirazin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,51 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,36 (s a, 6H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,07 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 690. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104
113	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,80 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 1,51 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,35 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,23-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 92. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104

(continuación)

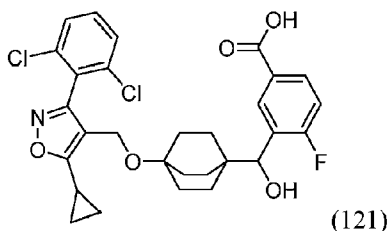
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
114	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,46-2,19 (m, 1H), 1,52 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,42-1,26 (m, 6H), 1,17 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,10 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 104
115	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,35 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (t a, J = 9,8 Hz, 2H), 7,45 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,45-1,30 (m, 6H), 1,24-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 105
116	 Ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 900. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 105
117	 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (s a, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 310. MS (ESI) 542 (M+H).	Ej. 104
118	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluoronicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 6H), 1,39-1,25 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,10-0,99 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 33. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 104

(continuación)

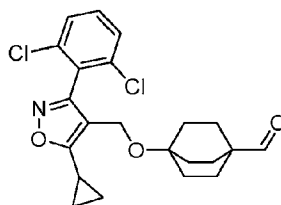
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
119	 Ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilnicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61-8,32 (m, 3H), 6,62 (s a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,94-3,32 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 6H), 1,43-1,28 (m, 6H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 104
120	 Ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s a, 2H), 7,77-7,49 (m, 1H), 7,06-6,71 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,89 (s a, 3H), 3,83 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,48 (s a, 6H), 1,33 (s a, 6H), 1,13 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 1,05 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2300. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 104

EJEMPLO 121

5 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzoico



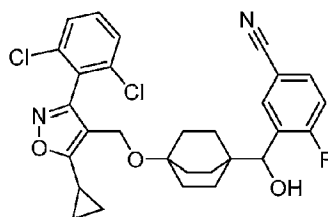
10 ETAPA A. Producto intermedio 121A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbaldehído



15 Una solución de cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) se enfrió a -78 °C y una solución de DMSO (0,28 ml, 3,9 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió una solución del producto intermedio 104A (0,55 g, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 M (ac.), K₂HPO₄ 1 M (ac.), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,54 g, 1,3 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,41 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,11 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 6H), 1,54-1,46 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

20

ETAPA B. Producto intermedio 121B. Preparación de 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzonitrilo



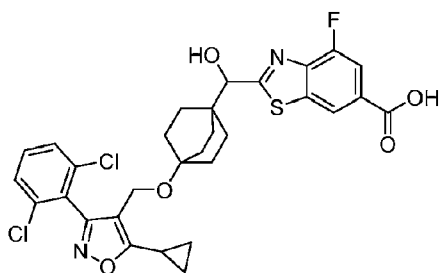
A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,027 g, 0,13 mmol) en THF anhidro (0,56 ml) a -78 °C se le añadió n-butilitio (0,084 ml, 0,13 mmol) (solución 1,6 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución del producto intermedio 121A (0,028 g, 0,067 mmol) en THF (0,11 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se calentó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 0,040 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,74 (dd, J = 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,6, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,38 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 9,4, 8,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,12-4,09 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,40 (d a, J = 3,5 Hz, 8H), 1,24-1,19 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H). MS (ESI) 541 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 121

A una solución del producto intermedio 121B (0,022 g, 0,040 mmol) en EtOH (0,40 ml) se le añadió NaOH (ac.) 6 M (0,13 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en un vial de presión durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 M (ac.) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 38-78 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 0,033 mmol, 82 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d a, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 5,4, 2,3 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,20 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,47 (d a, J = 3,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,45 (d a, J = 4,9 Hz, 3H), 1,36-1,17 (m, 9H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 560 (M+H).

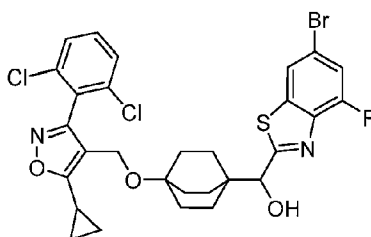
EJEMPLO 122

Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



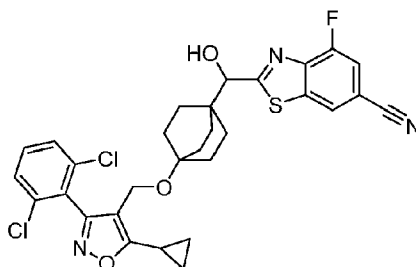
(122)

Etapa A. Producto intermedio 122A. Preparación de (6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 121 (Etapa B), haciendo reaccionar el producto intermedio 121A con 2,6-dibromo-4-fluorobenzo[d]tiazol: (0,030 g, 0,046 mmol, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 6H), 1,44 (t a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). MS (ESI) 653 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 122B. Preparación de 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo



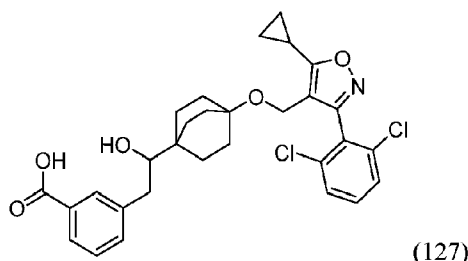
Un vial de microondas que contenía (6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol (0,030 g, 0,046 mmol), Xantphos (5,3 mg, 9,2 μmol), Pd₂(dba)₃ (8,5 mg, 9,3 μmol) y cianuro de cinc (11 mg, 0,092 mmol) se purgó con nitrógeno (3x) y se añadió DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se irradió a 110 °C (microondas) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 0,034 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 6H), 1,50-1,42 (m, 6H), 1,25-1,18 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). MS (ESI) 598 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 122

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 121 (Etapa C), usando el producto intermedio 122B como material de partida: (0,0049 g, 0,0079 mmol, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d a, J = 19,7 Hz, 2H), 7,43 (d a, J = 3,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,02 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (sxt, J = 7,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,93 (t a, J = 9,5 Hz, 2H), 1,29-1,17 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,86-0,73 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1000. MS (ESI) 617 (M+H).

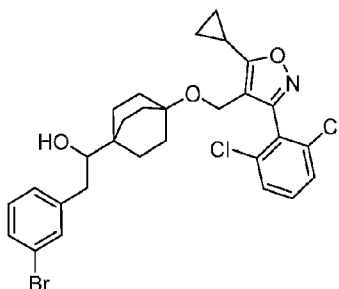
EJEMPLO 127

Ácido 3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxietil)benzoico



(127)

ETAPA A. Producto intermedio 127A. Preparación de 2-(3-bromofenil)-1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ol



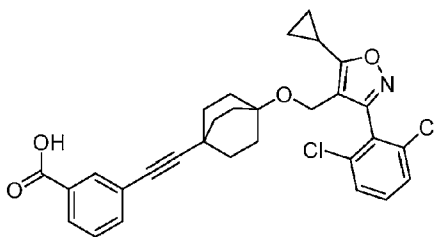
5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 121 (Etapa B), haciendo reaccionar el producto intermedio 121A con bromuro de (3-bromobencil)magnesio: (0,024 g, 0,040 mmol, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,33 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 2,77 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 6H), 1,34-1,21 (m, 6H), 1,16-1,06 (m, 3H), 0,94-0,81 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 127

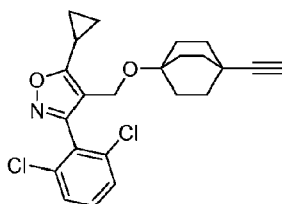
15 A una solución del producto intermedio 127A (0,024 g, 0,040 mmol) en THF (0,40 ml) a -78 °C se le añadió n-butilitio (0,028 ml, 0,044 mmol) (solución 1,6 M en THF). Después de 5 min, se añadió la punta de una espátula llena de hielo seco recién triturado y la mezcla de reacción se calentó a ta. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (ac.) 1 M y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 19-59 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 0,023 mmol, 57 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,10 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 2,72 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 6H), 1,36-1,26 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 280. MS (ESI) 556 (M+H).

EJEMPLO 130

30 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)benzoico



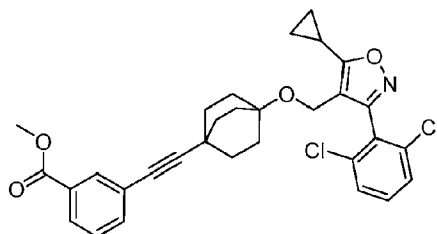
35 ETAPA A. Producto intermedio 130A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((4-etnilbiciclo[2.2.2] octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



40 A una solución del producto intermedio 121A (0,056 g, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (0,037 g, 0,27 mmol) se le añadió MeOH anhidro (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,030 g, 0,16 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con K₂HPO₄ (ac.) 1 M, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,054 g, 0,13 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino, que se usó sin más

purificación. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,89-1,76 (m, 6H), 1,53-1,41 (m, 6H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H). MS (ESI) 416 (M+H).

- 5 ETAPA B. Producto intermedio 130B. Preparación de 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)benzoato de metilo



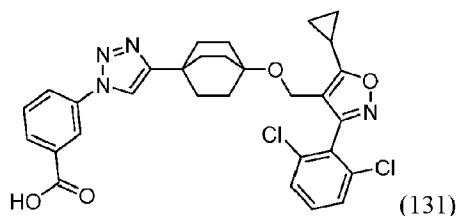
- 10 Un matraz con yoduro de cobre (I) (0,18 mg, 0,94 μmol) y aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,77 mg, 0,94 μmol) se purgó con nitrógeno. Se añadieron 3-yodobenzoato de metilo (0,015 g, 0,056 mmol) y el producto intermedio 130A (0,020 g, 0,047 mmol) junto con THF (0,37 ml) y TEA (0,099 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 0,029 mmol, 62 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,04-7,99 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,12 (tt, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,94-1,83 (m, 6H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

20 ETAPA C. EJEMPLO 130

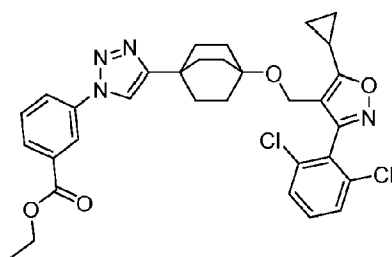
A una solución del producto intermedio 130B (0,016 g, 0,029 mmol) en THF (0,29 ml) se le añadió NaOH (ac.) 1 M (0,18 ml, 0,18 mmol) y varias gotas de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (ac.) 1 M y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 26-66 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,029 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,54 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 6H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 68. MS (ESI) 536 (M+H).

35 EJEMPLO 131

Ácido 3-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 131A. Preparación de 3-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato de etilo



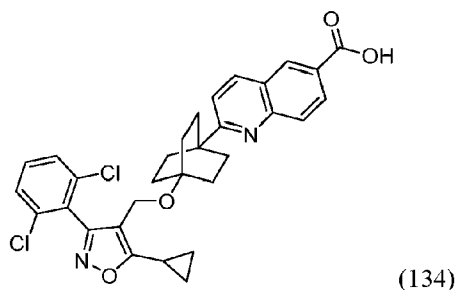
A un vial de presión se le añadió el producto intermedio 130A (0,020 g, 0,048 mmol), 3-azidobenzoato de etilo (0,018 g, 0,096 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,91 mg, 4,8 μ mol). El matraz se purgó con nitrógeno (3x), después se añadieron THF (0,48 ml) y TEA (0,013 ml, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y 18 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, 0,038 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. RMN 1 H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 6H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H). MS (ESI) 607 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 131

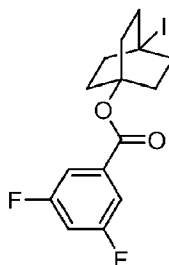
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C): (20 mg, 0,034 mmol, 91 % de rendimiento). RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 460. MS (ESI) 579 (M+H).

EJEMPLO 134

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxílico

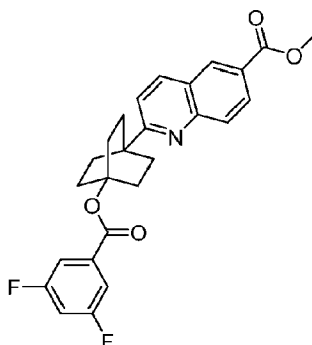


ETAPA A. Producto intermedio 134A. Preparación de 3,5-difluorobenzoato de 4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-ilo



A un matraz con forma de pera de 100 ml se le añadió ácido 4-((3,5-difluorobenzoi)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol) (Shi, Y. *et al.*, documento WO 2014/159802), clorobenceno (26 ml), tetraacetato de plomo (370 mg, 0,84 mmol), seguido de yodo (360 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ y se irradió con LED azul (Kessil) durante 2,5 h. La reacción se filtró y los filtrados combinados se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 0,55 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN 1 H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,54-7,40 (m, 2H), 7,08-6,88 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,34-2,19 (m, 6H).

ETAPA B. Producto intermedio 134B. Preparación de 2-4-((3,5-difluorobenzoyl)oxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo



5

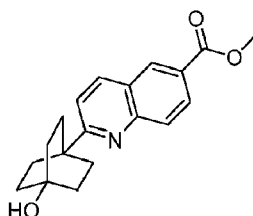
A un recipiente de reacción cerrado herméticamente que contenía quinolin-6-carboxilato de metilo (17 mg, 0,89 mmol) en etanol (1,2 ml) se le añadió TFA (69 μ l, 0,89 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró, se añadieron el producto intermedio 134A (140 mg, 0,36 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (240 μ l, 0,79 mmol). La reacción se agitó a 90 °C hasta que se homogeneizó la mezcla, tras lo cual se añadió AIBN (70 mg, 0,43 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió, se vertió en solución (ac.) 1 M de K_2HPO_4 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,14 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,60-8,49 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,06-6,89 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 3H), 2,40-2,18 (m, 12H). MS (ESI) 452 (M+H).

10

15

20

ETAPA C. Producto intermedio 134C. Preparación de 2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo



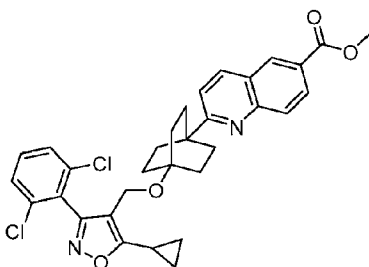
25

A un vial que contenía el producto intermedio 134B (80 mg, 0,18 mmol), THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió metóxido sódico (66 μ l, 0,35 mmol) (5,4 M en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,061 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,47 (m, 1H), 4,03-3,80 (m, 3H), 2,30-2,09 (m, 6H), 1,87-1,79 (m, 6H). MS (ESI) 312 (M+H).

30

35

ETAPA D. Producto intermedio 134D. Preparación de 2-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo



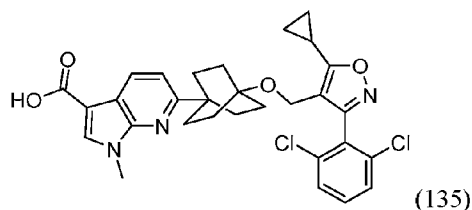
A un matraz se le añadió el producto intermedio 134C (19 mg, 0,061 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (94 mg, 0,37 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (81 µl, 0,37 mmol) y DCM (1,2 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (32 mg, 0,092 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,54-8,46 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 6H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H). MS (ESI) 577 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 134

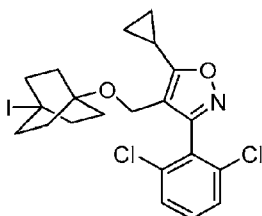
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 1 (Etapa D), partiendo del producto intermedio 134D: (3,3 mg, 0,0060 mmol, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (d a, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 2,31 (t a, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,07-1,91 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,23-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, *J* = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 83. MS (ESI) 563 (M+H).

EJEMPLO 135

Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico

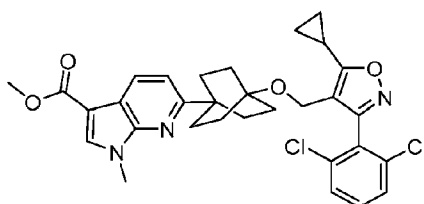


ETAPA A. Producto intermedio 135A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(((4-iodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



A un vial se le añadió el producto intermedio 16B (0,11 g, 0,25 mmol), clorobenceno (3 ml), tetraacetato de plomo (0,15 g, 0,33 mmol), seguido de yodo (0,14 g, 0,56 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno y se irradió con LED azul (Kessil) durante 2 h. La reacción se enfrió, se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,20 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,54-7,13 (m, 3H), 2,55-2,34 (m, 6H), 2,13-1,90 (m, 1H), 1,66-1,44 (m, 6H), 1,28-1,17 (m, 2H), 1,11-0,98 (m, 2H). MS (ESI) 518 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 135B. Preparación de 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxilato de metilo



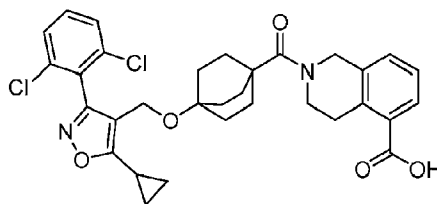
A un recipiente de reacción cerrado herméticamente que contenía 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (37 mg, 0,19 mmol) en etanol (0,4 ml) se le añadió TFA (15 μ l, 0,19 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se añadieron el producto intermedio 135A (40 mg, 0,077 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (52 μ l, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C hasta que se hizo homogénea, tras lo cual se añadió AIBN (15 mg, 0,093 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 15 h. La reacción se enfrió, se vertió en K_2HPO_4 (ac.) 1 M, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 6,9 μ mol, 9 % de rendimiento). MS (ESI) 580 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 135

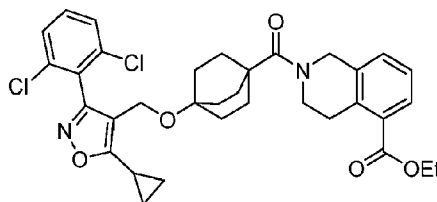
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 1 (Etapa D), partiendo del producto intermedio 135B: (1,7 mg, 0,0030 mmol, 42 % de rendimiento). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34-8,12 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 1H), 7,39-7,16 (m, 2H), 7,13 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s a, 1H), 2,01-1,79 (m, 6H), 1,59-1,37 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,9 Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 9. MS (ESI) 566 (M+H).

EJEMPLO 139

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 139A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de etilo



A una solución del producto intermedio 16B (0,020 g, 0,050 mmol) en DMF (0,23 ml) se le añadió HATU (0,020 g, 0,060 mmol). Después de agitar 5 min, se añadieron 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de etilo (0,010 g, 0,060 mmol) y base de Hunig (0,02 ml, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,040 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI) 624 (M+H). RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,84 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 7,44 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,74 (s a, 2H), 4,37 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,14 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 1,97 (s a, 6H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,41 (t a, J = 6,9 Hz, 4H), 1,34-1,21 (m, 5H), 1,12 (d a, J = 6,1 Hz, 3H).

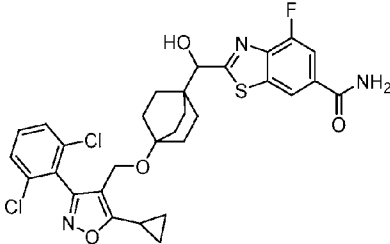
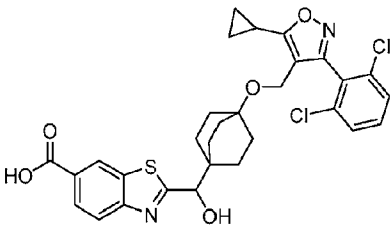
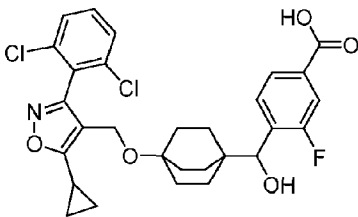
ETAPA D. EJEMPLO 139

A una solución del producto intermedio 139A (0,020 g, 0,040 mmol) en THF (0,39 ml), MeOH (0,20 ml) y agua (0,20 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,012 g, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, tras lo cual el disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 0,029 mmol, 88 % de rendimiento). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,54-7,49

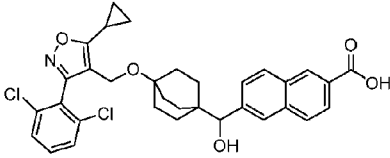
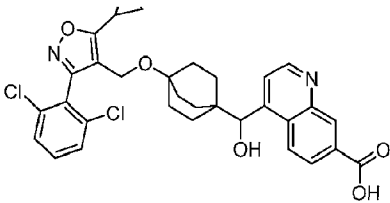
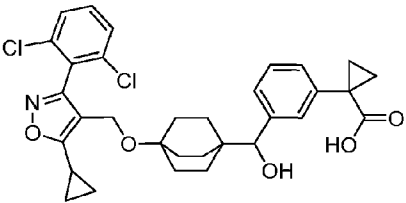
(m, 1H), 7,35 (d a, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,61 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,68 (s a, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 6H), 1,39-1,30 (m, 6H), 1,14-1,06 (m, 2H), 1,02 (d a, $J = 2,7$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H). CE_{50} del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).

- 5 Los siguientes ejemplos de la tabla 3 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

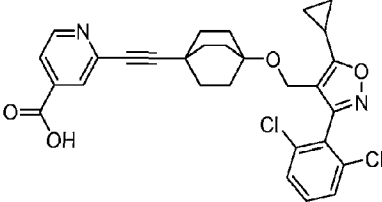
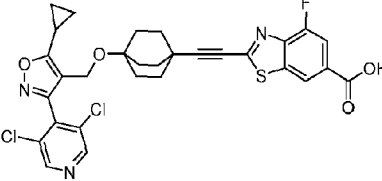
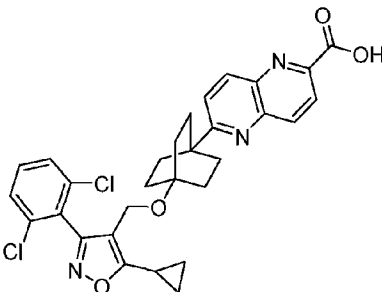
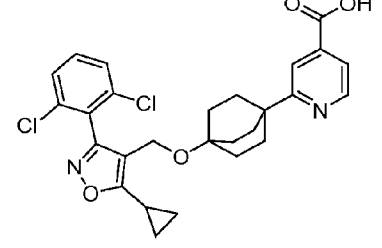
Tabla 3

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN 1H , CE_{50} del FXR y MS (ESI)	Método
123	 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida	CE_{50} del FXR (nM) = 280. MS (ESI) 616 (M+H).	Ej. 122
124	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,30 (t a, $J = 7,8$ Hz, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,06 (d a, $J = 2,7$ Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 490. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 121
125	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-3-fluorobenzoico	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,48 (s a, 3H), 1,39-1,18 (m, 9H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,05 (d a, $J = 3,1$ Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 1600. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 121

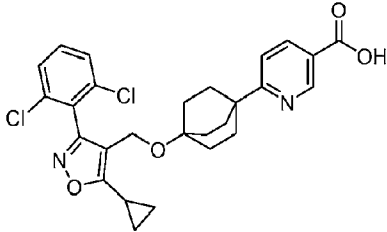
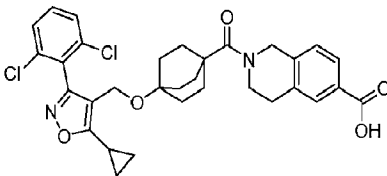
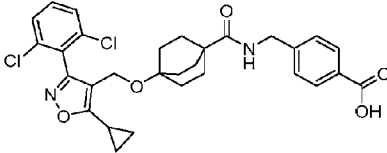
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
126	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-2-naftoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,59-1,45 (m, 3H), 1,35 (d a, J = 6,7 Hz, 3H), 1,28-1,18 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 600. MS (ESI) 592 (M+H).	Ej. 121
128	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)quinolin-7-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 6H), 1,24 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,10 (dt, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 1,04 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 700. MS (ESI) 593 (M+H).	Ej. 121
129	 Ácido 1-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)fenil)ciclopropan-1-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,10 (s a, 1H), 7,02 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,43 (s a, 5H), 1,29 (d a, J = 6,1 Hz, 3H), 1,23 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3000. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 121

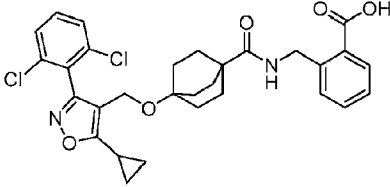
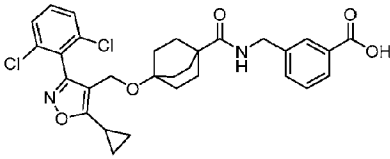
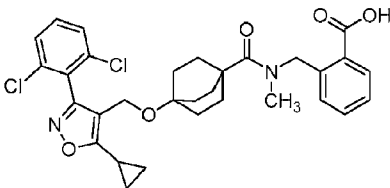
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
132	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isonicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 6H), 1,48-1,36 (m, 6H), 1,14 (dt, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3500. MS (ESI) 537 (M+H).	Ej. 130
133	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 6H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 537 (M+H).	Ej. 130
136	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico	RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,32 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 2,02-1,96 (m, 6H), 1,54-1,46 (m, 6H), 1,14 (dt, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 36. MS (ESI) 564 (M+H).	Ej. 135
137	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)isonicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s a, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,61-7,50 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,44-2,27 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 6H), 1,53-1,41 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).	Ej. 135

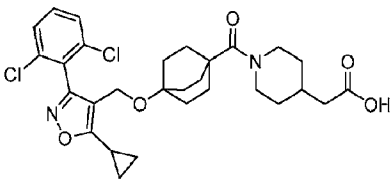
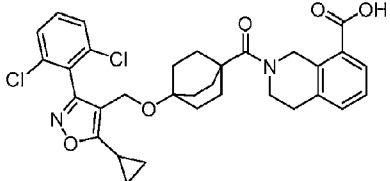
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
138	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,14 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70-7,53 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H) CE₅₀ del FXR (nM) = 440. MS (ESI) 513 (M+H).	Ej. 135
140	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d a, J = 3,4 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,71 (s a, 2H), 2,77 (s a, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,75 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,08 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,02 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H) CE₅₀ del FXR (nM) = 1700. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 139
141	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s a, 1H), 7,85 (d a, J = 6,7 Hz, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,26 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,70 (s a, 6H), 1,35 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2800. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 139

(continuación)

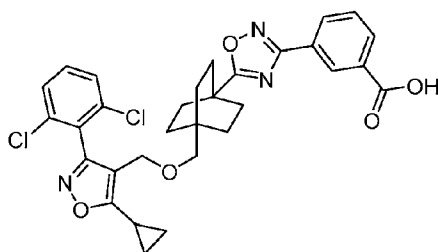
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
142	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s a, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,25 (t a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,44 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 6H), 1,12-1,04 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 139
143	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01-7,95 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 4,19 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,33-1,24 (m, 6H), 1,12-1,04 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 139
144	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,30 (t a, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,22 (s a, 1H), 1,79 (s a, 6H), 1,32 (s a, 6H), 1,11-1,05 (m, 2H), 1,01 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 584 (M+H).	Ej. 139

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
145	 Ácido 2-(1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)piperidin-4-il)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,15 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,08 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 6H), 1,59 (d a, J = 11,7 Hz, 2H), 1,37-1,24 (m, 6H), 1,08 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,01 (d a, J = 2,7 Hz, 2H), 0,96-0,83 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3800. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 139
146	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,21 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,13-1,05 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3100. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 139

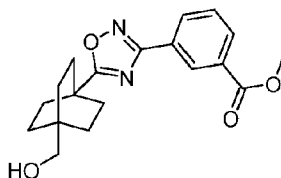
EJEMPLO 151

5 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



(151)

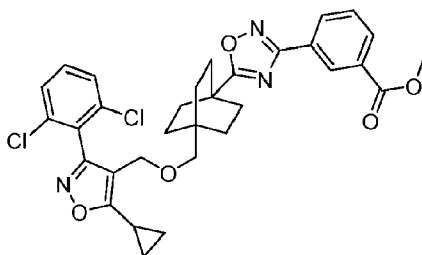
10 ETAPA A. Producto intermedio 151A. Preparación de 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió ácido 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (160 mg, 0,85 mmol) (Kiesman W. F. *et. al.*, documento WO 2001/034610) y BOP (38 mg, 0,85 mmol) en DMF (1 ml) seguido de (Z)-3-(N'-hidroxicarbamimidóil)benzoato de metilo (Tung, R.D. documento WO 2016/073545) (150 mg, 0,77 mmol).

- 5 A esta mezcla se le añadió Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y 4 h a 100 °C. La reacción se enfrió, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0-30 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el
- 10 compuesto del título (120 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,26 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,11 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 7,8 Hz, 6H), 1,55-1,39 (m, 6H). MS (ESI) 343 (M+H).

- 15 ETAPA B. Producto intermedio 151B. Preparación de 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



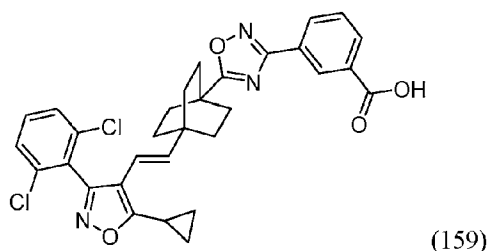
- 20 A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió el producto intermedio 151A (50 mg, 0,15 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,12 ml, 0,51 mmol), DCM seco (1 ml) seguido de trifluorometanosulfonato de plata (110 mg, 0,44 mmol). Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (150 mg, 0,44 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 12 h y se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se filtró a través de un lecho de SiO₂, eluyendo primero con hexanos y después con
- 25 EtOAc para recoger el producto en bruto. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 45-95 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,59-8,46 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 6H), 1,42-1,21 (m, 6H), 1,19-1,01 (m, 4H). MS (ESI) 608 (M+H).
- 30

ETAPA C. EJEMPLO 151

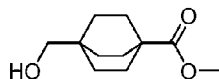
- 35 A una solución en agitación del producto intermedio 151B (23 mg, 0,038 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadió una solución de NaOH (7,6 mg, 0,19 mmol) en H₂O (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se
- 40 purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0096 g, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,58-8,48 (m, 1H), 8,19 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,62-7,50 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 6H), 1,42-1,25 (m, 6H), 1,20-1,02 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 150. MS (ESI) 594 (M+H).
- 45

EJEMPLO 159

- 50 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

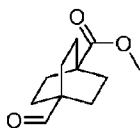


ETAPA A. Producto intermedio 159A. Preparación de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



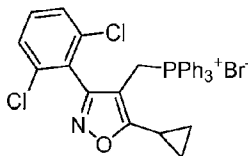
A una solución en agitación de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (1,5 g, 7,1 mmol) en THF (17 ml), se le añadió complejo de borano y dimetilsulfuro (2,0 ml, 21 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (adición gota a gota durante 15 min con refrigeración) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 25 min; del 0 % al 50 % de B; caudal = 60 ml/min; TLC visualizada con KMnO₄). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 6,6 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,56 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,05 (s, 1H), 1,78-1,64 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 6H).

ETAPA B. Producto intermedio 159B. Preparación de 4-formilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



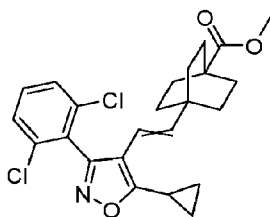
A una solución del producto intermedio 159A (0,10 g, 0,50 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DMP (0,28 g, 0,66 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 3 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución de NaHCO₃ (ac.) sat. (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; del 20 % al 100 % de B; caudal = 12 ml/min; TLC visualizada con KMnO₄). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 0,34 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,4 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 7H), 1,69-1,66 (m, 5H).

ETAPA C. Producto intermedio 159C. Preparación de bromuro de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)trifenilfosfonio



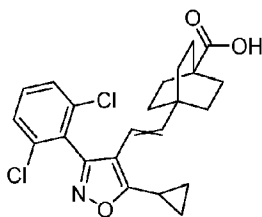
A una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,5 g, 4,3 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (2,3 g, 8,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C. Después de 24 h, la reacción se enfrió, la mezcla se filtró y el producto sólido se lavó con tolueno para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 3,5 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88-7,80 (m, 3H), 7,65-7,41 (m, 15H), 4,93 (d, J = 14H, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 0,73-0,56 (m, 4H). MS (ESI) 528 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 159D. Preparación de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



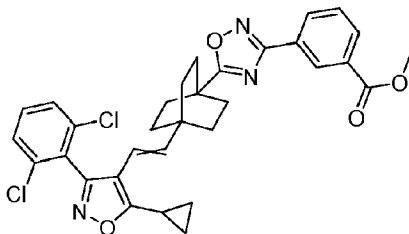
A una suspensión del producto intermedio 159C (0,26 g, 0,43 mmol) (azeotropo recién preparado con tolueno) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,57 ml, 0,57 mmol) (solución 1 M en THF). El color de la mezcla de reacción pasó a amarillo tras la adición de la base. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min y a ta durante 30 min, tras lo cual el color cambió a pardo oscuro. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota el producto intermedio 159B (0,070 g, 0,36 mmol) en THF (2 ml), tras lo cual el color volvió a cambiar a amarillo. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió, se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; del 0 % al 40 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 0,072 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,42-7,34 (m, 3H), 5,82 (d, J = 16,2Hz, 1H), 5,33 (d, J = 16,2Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,78-1,66 (m, 7H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,22-1,12 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H). El producto se obtuvo en forma de una mezcla 3:1 de isómeros *trans/cis* que o se podrían separar por cromatografía en columna ultrarrápida. La proporción se determinó mediante RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos.

ETAPA E. Producto intermedio 159E. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El producto intermedio 159D (40 mg, 0,090 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml). A esta solución se le añadió hidróxido sódico (9,0 mg, 0,22 mmol) disuelto en agua (0,2 ml). La reacción se agitó a 75 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 1,5 M a pH ~3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,063 mmol, 70 % de rendimiento) que se usó en las etapas posteriores sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 432 (M+H).

ETAPA F. Producto intermedio 159F. Preparación de 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 159E (20 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió (Z)-3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (Tung, R. D. documento WO 2016/073545) (9,0 mg, 0,046 mmol), BOP (23 mg, 0,051 mmol) y trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y 4 h a 100 °C. La reacción se enfrió, el disolvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-90 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 29 % de rendimiento): RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78-7,49 (m, 4H), 6,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H),

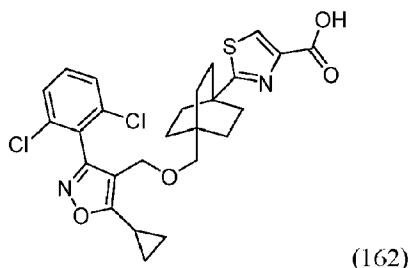
2,43-2,34 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 6H), 1,51-1,36 (m, 6H), 1,20-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros *trans/cis* en una proporción de aproximadamente 1:1. La proporción se determinó mediante RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos.

5 ETAPA G. EJEMPLO 159

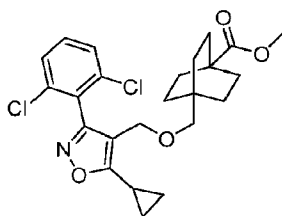
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 159F donde sea apropiado. Los isómeros *cis/trans* se separaron por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 × 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-75 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,8 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76-7,64 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 1H), 6,05 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,55-1,36 (m, 6H), 1,21-0,98 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 14. MS (ESI) 576 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *trans*, según se determinó por RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos. El isómero *cis* se designó a continuación como el ejemplo 163.

EJEMPLO 162

20 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico

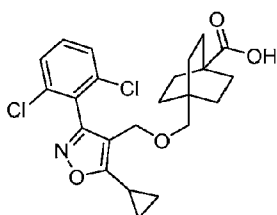


25 ETAPA A. Producto intermedio 162A. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



30 A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo (200 mg, 1,0 mmol) (Al Hussainy, R. *et al.* Nucl. Med. Biol. 2012, 39, 1068-1076), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,91 ml, 4,0 mmol), DCM seco (2 ml) seguido de trifluorometanosulfonato de plata (780 mg, 3,0 mmol) a 0 °C. Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,1 g, 3,0 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 12 h y se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 10 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 25 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) 464 (M+H).

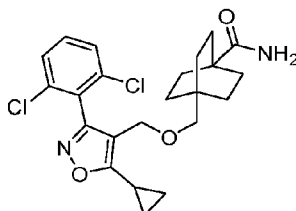
40 ETAPA B. Producto intermedio 162B. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución en agitación del producto Intermedio 162A (180 mg, 0,39 mmol) en MeOH (4 ml), se le añadió una

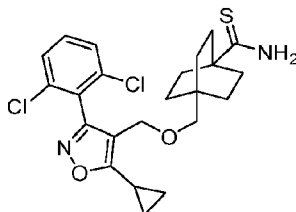
solución de hidróxido sódico (39 mg, 0,97 mmol) en H₂O (1 ml). La reacción se agitó durante 4 h a 70 °C, se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,94 (s, 1H), 7,71-7,46 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,24-1,00 (m, 10H).

ETAPA C. Producto intermedio 162C. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamida



A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió el producto intermedio 162B (45 mg, 0,10 mmol), BOP (49 mg, 0,11 mmol) y DMF (2 ml). A esta mezcla se le añadió Et₃N (0,070 ml, 0,50 mmol) y cloruro de amonio (53 mg, 1,0 mmol). Después de agitar durante 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 22 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,62 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,60-1,37 (m, 6H), 1,21-0,94 (m, 10H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 449 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 162D. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamida



A una solución en agitación del producto intermedio 162C (55 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml), se le añadió reactivo de Lawesson (50 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en las etapas siguientes sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 465 (M+H).

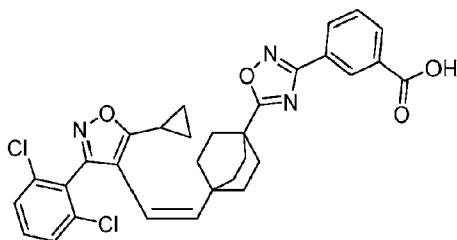
ETAPA E. EJEMPLO 162

A una solución en agitación del producto intermedio 162D (40 mg, 0,086 mmol) en 1,4-dioxano se le añadió ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (14 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a 90 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-50 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 6H), 1,37-1,20 (m, 6H), 1,17-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1300. MS (ESI) 533 (M+H).

EJEMPLO 163

Ácido (Z)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)benzoico

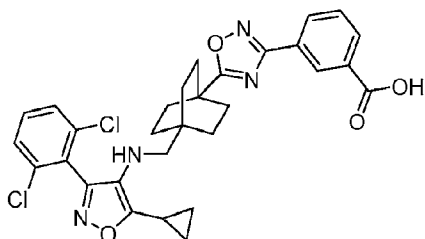


(163)

- 5 El compuesto del título se obtuvo separando los isómeros *trans/cis* en la etapa G para la preparación del ejemplo 159: (3,6 mg, 12 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 13,34 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,76-7,59 (m, 3H), 7,59-7,51 (m, 1H), 5,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 12,2Hz, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 6H), 1,62-1,51 (m, 6H), 1,19-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 211. MS (ESI) 576 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *cis* según se determinó mediante
- 10 RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos. El isómero *trans* se designó anteriormente como el ejemplo 159.

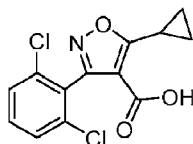
EJEMPLO 166

- 15 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico.



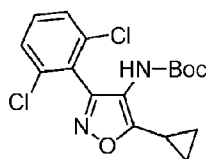
(166)

- 20 ETAPA A. Producto intermedio 166A. Preparación de ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxílico



- 25 A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,1 mmol) (Genin, M. J., *et al.*, documento WO 2009/012125) y EtOH (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió NaOH (ac.) 1 M (12 ml, 12 mmol). Después de agitar 2 h a 80 °C, la reacción se enfrió y el disolvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 85 % de rendimiento) en
- 30 forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7,78-7,30 (m, 3H), 2,96-2,81 (m, 1H), 1,43-1,08 (m, 4H). MS (ESI) =298 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 166B. Preparación de (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo

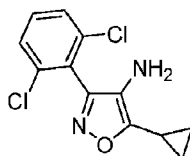


- 35 A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió el producto intermedio 166A (1,8 g, 5,9 mmol), Et₃N (0,82 ml, 5,9 mmol) y *t*-butanol (20 ml). A esta mezcla se le añadió DPPA (1,3 ml, 5,9 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La reacción se agitó a 85 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió y el disolvente se concentró. El residuo se
- 40 disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de

25 min; 0 % de B a 30 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,62 (s, 1H), 7,73-7,39 (m, 3H), 2,23-1,99 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 9H), 1,14-0,79 (m, 4H). MS (ESI) 369 (M+H).

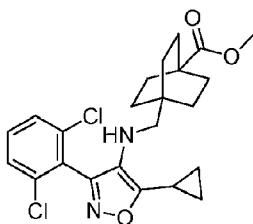
5

ETAPA C. Producto intermedio 166C. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-amina



- 10 A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió el producto intermedio 166B (500 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml). A esta mezcla se le añadió TFA (1,0 ml, 14 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a ta con agitación. Después de 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ (ac.) sat. (250 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7,68-7,49 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,09-0,86 (m, 4H). MS (ESI) = 269 (M+H).
- 15

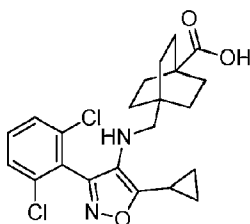
ETAPA D. Producto intermedio 166D. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



20

- A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió el producto intermedio 166C (200 mg, 0,74 mmol), producto intermedio 159B (150 mg, 0,74 mmol) y MeOH (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió AcOH glacial (4,3 µl, 0,074 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a ta, después se añadió cianoborohidruro sódico (47 mg, 0,74 mmol). Después de agitar 30 min, el disolvente se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ (ac.) sat. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) = 449 (M+H).
- 25

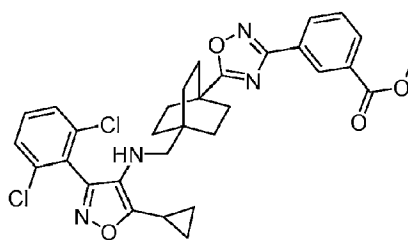
- 30 ETAPA E. Producto intermedio 166E. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



- 35 A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió el producto intermedio 166D (150 mg, 0,33 mmol), MeOH (2 ml) y agua (1 ml). A esta mezcla se le añadió hidróxido sódico (33 mg, 0,83 mmol). Después de agitar 4 h a 70 °C, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl (ac.) 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,92 (s, 1H), 7,71-7,47 (m, 3H), 4,10 (c, J = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,25-1,12 (m, 6H), 1,10-0,90 (m, 4H). MS (ESI) = 435 (M+H).
- 40

ETAPA F. Producto intermedio 166F. Preparación de 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

45



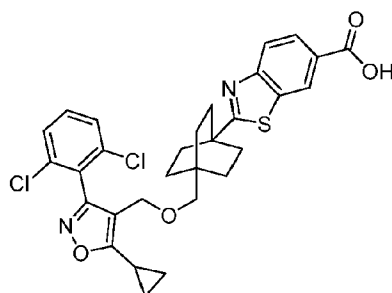
5 A una solución del producto intermedio 166E (20 mg, 0,046 mmol) y (E)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (8,9 mg, 0,046 mmol) disueltos en DMF (1 ml) se le añadió BOP (22 mg, 0,051 mmol) y trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-45 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,43-1,27 (m, 6H), 1,12-1,04 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 2H). MS (ESI) 593 (M+H).

ETAPA G. EJEMPLO 166

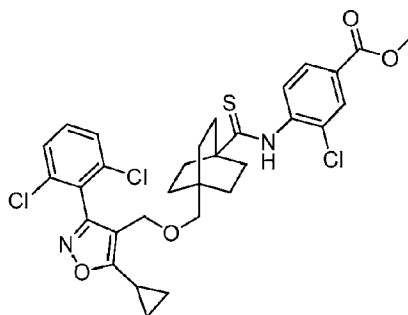
20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 166F donde sea apropiado: (0,012 g, 40 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,76-7,60 (m, 3H), 7,60-7,50 (m, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,3 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 6H), 1,45-1,26 (m, 6H), 1,12-1,03 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 580. MS (ESI) 579 (M+H).

25 EJEMPLO 168

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



30 ETAPA A. Producto intermedio 168A. Preparación de 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoato de metilo



35 A una solución en agitación del producto intermedio 170A (75 mg, 0,12 mmol) en tolueno seco (1 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (25 mg, 0,061 mmol) a ta. Después de agitar 18 h a 120 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con

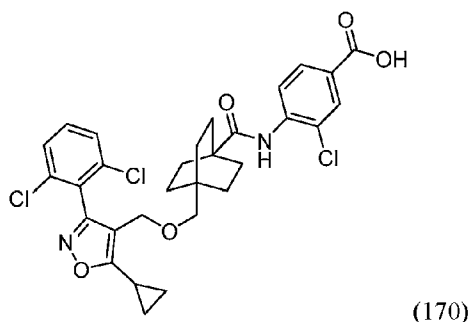
agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0034 g, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 6H), 1,34-1,18 (m, 6H), 1,18-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4385. MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 168

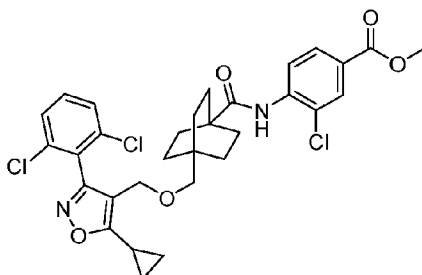
A una solución en agitación de hidruro sódico (2,8 mg, 0,071 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en NMP (1 ml) se le añadió el producto intermedio 168A (30 mg, 0,047 mmol). Después de agitar a 130 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió y el residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-45 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0030 g, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,10-7,91 (m, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 6H), 1,39-1,26 (m, 6H), 1,18-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1200. MS (ESI) 583 (M+H).

EJEMPLO 170

Ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 170A. Preparación de 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 162B (25 mg, 0,056 mmol) en DCM seco (1 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (4,9 µl, 0,056 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (9,7 µl, 0,056 mmol) seguido de la adición gota a gota de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (10 mg, 0,056 mmol) disuelto en DCM (1 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0020 g, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz,

1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 6H), 1,26-1,16 (m, 6H), 1,16-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 170

5

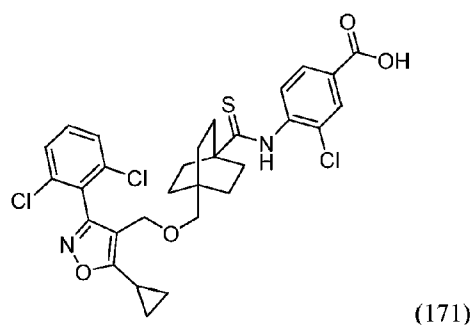
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 170A donde sea apropiado: (0,014 g, 55 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 6H), 1,26-1,17 (m, 6H), 1,16-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 636. MS (ESI) 603 (M+H).

10

EJEMPLO 171

Ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxioamido)benzoico

15



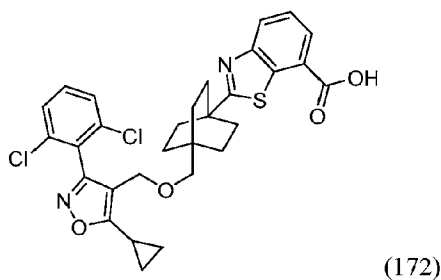
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 168A donde sea apropiado: (0,0020 g, 10 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 6H), 1,25-1,22 (m, 6H), 1,16-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4700. MS (ESI) 620 (M+H).

20

EJEMPLO 172

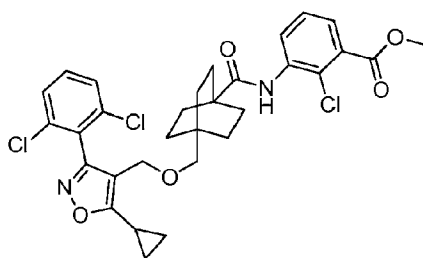
Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico

25



30

ETAPA A. Producto intermedio 172A. Preparación de 2-cloro-3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo

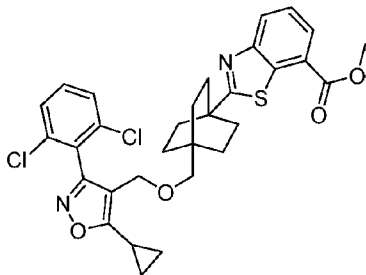


35

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 170A, sustituyendo el 3-amino-2-clorobenzoato de metilo donde sea apropiado: (85 mg, 0,056 mmol, 25 %). MS (ESI) 619

(M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 172B. Preparación de 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo



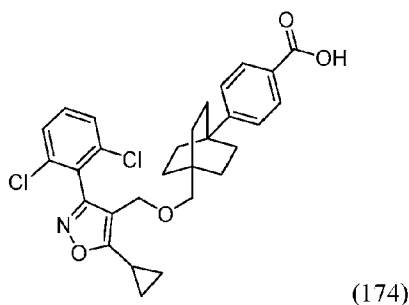
A una solución del producto intermedio 172A (60 mg, 0,097 mmol) en tolueno (1 ml), se le añadió reactivo de Lawesson (59 mg, 0,15 mmol). Después de agitar 18 h a 120 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,067 mmol, 69 %) que se usó en las etapas siguientes sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 597 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 172.

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapas C), sustituyendo el producto intermedio 172B donde sea apropiado: (0,013 g, 34 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 6H), 1,38-1,28 (m, 6H), 1,18-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 89. MS (ESI) 583 (M+H).

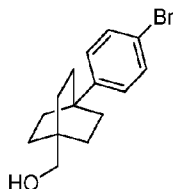
EJEMPLO 174

Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



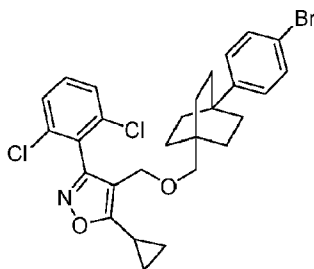
(174)

ETAPA A. Producto intermedio 174A. Preparación de (4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió 4-(4-bromofenil) biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo (0,65 g, 2,0 mmol) (Velaparthi U. *et al.*, documento US 2015/0133428) disuelto en DCM (5 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió DIBAL-H (4,0 ml, 4,0 mmol) (solución 1 M en DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura y durante 2 h a ta. La mezcla se inactivó con HCl (ac.) 1,5 M (20 ml) a 0 °C, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 15 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,59 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ = 7,55-7,38 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 2H), 4,35 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,84-1,63 (m, 5H), 1,56-1,24 (m, 6H).

ETAPA B. Producto intermedio 174B. Preparación de 4-(((4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



5

A un matraz de fondo redondo de 20 ml se le añadió el producto intermedio 174A (200 mg, 0,68 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0,61 ml, 2,7 mmol) en DCM seco (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trifluorometanosulfonato de plata (520 mg, 2,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (710 mg, 2,0 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se lavó abundantemente con N₂ y se le dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con DCM:MeOH (1:1; 4 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 25 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 0,23 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,31 (s, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,76-1,66 (m, 7H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 2H). MS (ESI) 561 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 174

20

Eta 1: A un vial de 2 dram equipado con un tapón de liberación de presión se le añadió el producto intermedio 174B (20 mg, 0,036 mmol), cianuro de cobre (I) (9,6 mg, 0,11 mmol) y DMF seca (1 ml). Después de agitar a 150 °C durante 18 h, la reacción se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y el producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 30 % de rendimiento). MS (ESI) 507 (M+H).

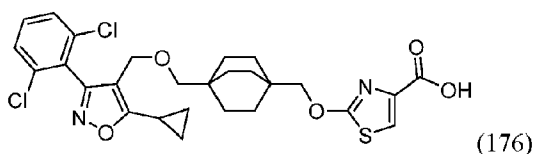
25

Eta 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en EtOH:H₂O (2 ml, 1:1) y se añadió KOH (ac.) 5,9 M (0,066 ml, 0,39 mmol). Después de agitar 8 h a 100 °C, la reacción se enfrió, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 25-85 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0029 mg, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95-7,73 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,69-7,49 (m, 3H), 7,47-7,28 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 6H), 1,37-1,19 (m, 6H), 1,17-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 210. MS (ESI) 526 (M+H).

35

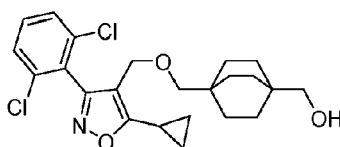
EJEMPLO 176

40 Ácido 2-((4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxílico



(176)

45 ETAPA A. Producto intermedio 176A. Preparación de (4-(((5-ciclopropil-3-(2,6diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



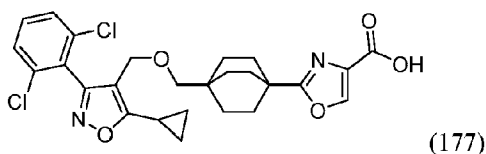
A una solución en agitación del producto intermedio 162A (200 mg, 0,43 mmol) en THF (4 ml) se le añadió DIBAL-H (1,1 ml, 1,1 mmol) (solución 1 M en heptano) a -78 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl (ac.) 1,5 M (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 0,37 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,57 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,97 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,32-2,33 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 16H). MS (ESI) 436 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 176

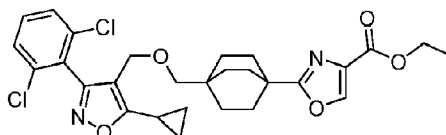
A una solución en agitación del producto intermedio 176A (30 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió hidruro sódico (4,1 mg, 0,10 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar 10 min, se añadió 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (23 mg, 0,10 mmol) disuelto en DMF (0,35 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 18 h, la reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl (ac.) 1,5 M (pH ~3) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10-35 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 2,4 µmol, 4 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,59-7,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,45-1,26 (m, 6H), 1,22-1,02 (m, 10H). CE₅₀ del FXR (nM) = 740. MS (ESI) 563 (M+H).

EJEMPLO 177

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-4-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 177A. Preparación de 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo



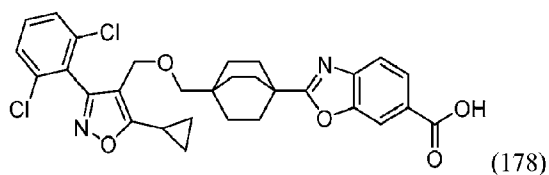
A una solución en agitación del producto intermedio 162C (35 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaHCO₃ (33 mg, 0,39 mmol) seguido de bromopiruvato de etilo (0,024 ml, 0,20 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. Al filtrado se le añadió y anhídrido trifluoroacético (0,13 ml, 0,94 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ (ac.) sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,073 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite oscuro. MS (ESI) 545 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 177

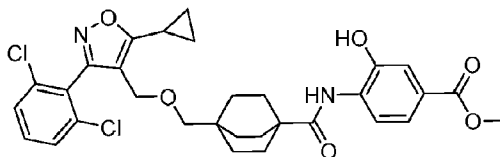
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapas C), sustituyendo el producto intermedio 177A donde sea apropiado: (2,7 mg, 5,1 µmol, 7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,29-1,18 (m, 7H), 1,16-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1800. MS (ESI) 517 (M+H).

EJEMPLO 178

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico

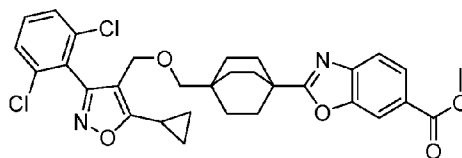


ETAPA A. Producto intermedio 178A. Preparación de 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)-3-hidroxi benzoato de metilo.



A una solución del producto intermedio 162B (60 mg, 0,13 mmol) en DMF se le añadió 4-amino-3-hidroxi benzoato de metilo (25 mg, 0,15 mmol), TEA (55 μ l, 0,40 mmol) seguido de BOP (65 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,083 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 7,66-7,50 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 6H), 1,24-1,09 (m, 10H). MS (ESI) 599 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 178B. Preparación de 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo.



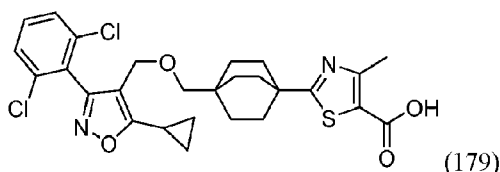
A una solución del producto intermedio 178A (50 mg, 0,083 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16 mg, 0,083 mmol). Después de agitar a 125 $^\circ\text{C}$ durante 18 h, la reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (ac.) sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,069 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que se usó en las etapas siguientes sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 581 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 178

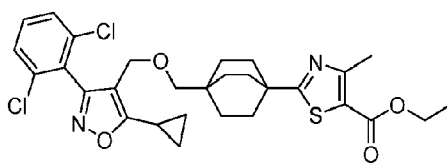
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 178B donde sea apropiado: (2,8 mg, 4,8 μ mol, 8 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 6H), 1,34-1,20 (m, 6H), 1,17-1,07 (m, 4H). CE_{50} del FXR (nM) = 910. MS (ESI) 568 (M+H).

EJEMPLO 179

Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 179A. Preparación de 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo.



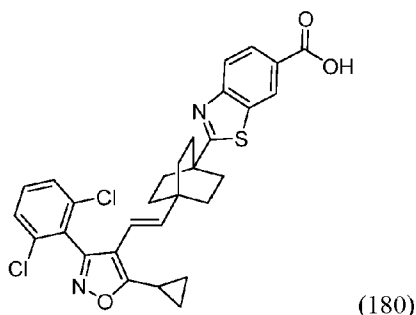
A una solución en agitación del producto intermedio 162A (40 mg, 0,086 mmol) en etanol (1,5 ml) se le añadió 2-cloroacetoacetato de etilo (16 mg, 0,095 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 10 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 4 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,026 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo que se usó en las etapas siguientes sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 575 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 179

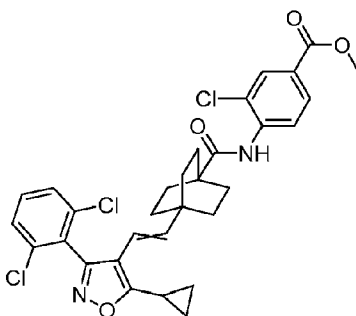
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapla C), sustituyendo el producto intermedio 178B donde sea apropiado: (0,8 mg, 1,5 µmol, 7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72-7,60 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,33-1,19 (m, 6H), 1,18-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 560. MS (ESI) 548 (M+H).

EJEMPLO 180

Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

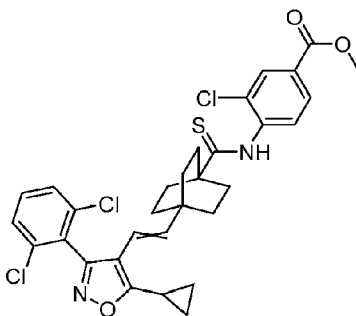


ETAPA A. Producto intermedio 180A. Preparación de 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo



A una solución de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (25 mg, 0,14 mmol) y producto intermedio 159E (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (0,059 ml, 0,34 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió oxiclورو de fósforo (39 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 0,057 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 3H), 6,01 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,81-1,77 (m, 7H), 1,49-1,35 (m, 6H), 1,26-1,08 (m, 4H). MS (ESI) 601 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 180B. Preparación de 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotiamido)benzoato de metilo



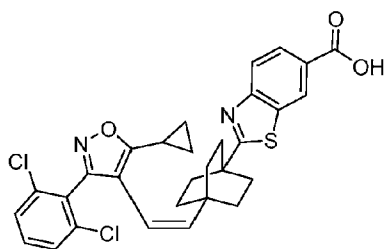
5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 168A, sustituyendo el producto intermedio 180A donde sea apropiado: (30 mg, 0,049 mmol, 97 % de rendimiento). MS (ESI) 617,0 (M+H).

10 ETAPA C. EJEMPLO 180

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 168 (Etapa B), sustituyendo el producto intermedio 180B donde sea apropiado. Los isómeros *cis/trans* se separaron por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 × 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-75 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, 0,011 mmol, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 13,07 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07-7,91 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 1H), 6,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 7H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 43. MS (ESI) 567,2 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *trans*, según se determinó por RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos. El isómero *cis* se designó a continuación como el ejemplo 181.

EJEMPLO 181

25 Ácido (Z)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

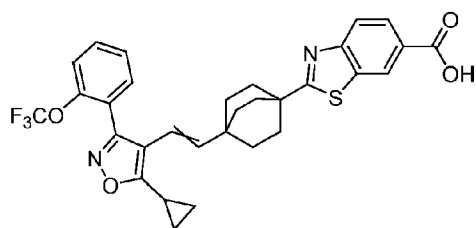


(181)

30 El compuesto del título se obtuvo separando los isómeros *trans/cis* en la etapa C para la preparación del ejemplo 180: (2,1 mg, 3,6 µmol, 6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,07-7,91 (m, 2H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 5,81 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 6H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,22-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 780. MS (ESI) 567,2 (M+H). El producto así obtenido era predominantemente el isómero *cis* según se determinó mediante RMN ¹H basándose en la integración de los protones característicos. El isómero *trans* se designó anteriormente como el ejemplo 180.

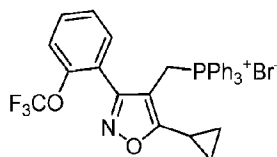
35 EJEMPLO 182

40 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico



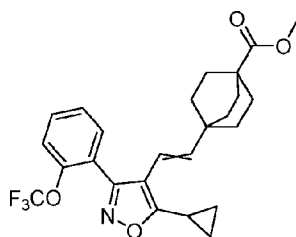
(182)

ETAPA A. Producto intermedio 182A. Preparación de bromuro de 5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)metil)trifenilfosfonio



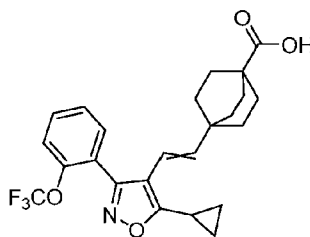
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159C, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol donde sea apropiado: (1,2 g, 1,7 mmol, 87 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,62-7,40 (m, 13H), 7,39-7,28 (m, 3H), 4,93 (d, J = 13,6 H, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 0,73-0,56 (m, 4H). MS (ESI) 544. (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 182B. Preparación de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



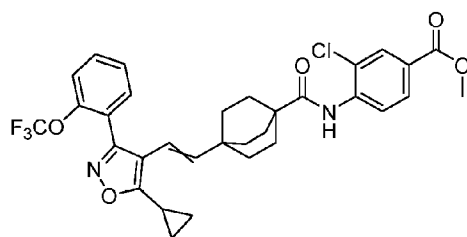
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159D, sustituyendo el producto intermedio 182A donde sea apropiado: (0,22g, 0,42 mmol, 55 % de rendimiento). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros *trans/cis*. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58-7,52 (m, 4H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,76-1,11 (m, 17H). MS (ESI) 462 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 182C. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



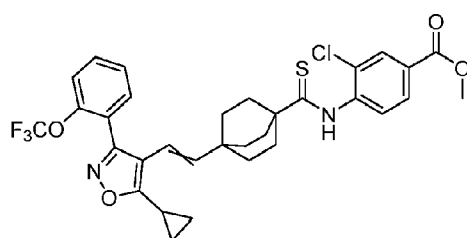
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159E, sustituyendo el producto intermedio 182B donde sea apropiado: (0,17 g, 0,38 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI) 448,5 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 182D. Preparación de 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 170A, sustituyendo el producto intermedio 182C donde sea apropiado: (25 mg, 0,018 mmol, 9 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92-8,86 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,89-7,74 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 3H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,85-1,11 (m, 17H). MS (ESI) 617 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 182E. Preparación de 3-cloro-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotiamido)benzoato de metilo



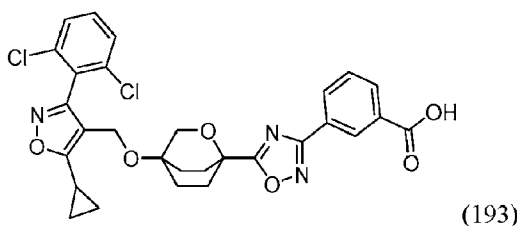
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 168A, sustituyendo el producto intermedio 182D donde sea apropiado: (0,020 g, 0,032 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI) 631 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 182

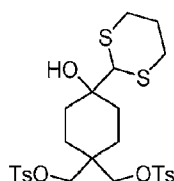
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 168 (Etapa B), sustituyendo el producto intermedio 182E donde sea apropiado: (2,0 mg, 3,3 μmol, 11 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 5,97 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,32-2,02 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 6H), 1,57-1,53 (m, 6H), 1,17-1,13 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).

EJEMPLO 193

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



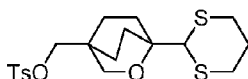
ETAPA A. Producto intermedio 193A. Preparación de bis(4-metilbencenosulfonato) de (4-(1,3-ditiano-2-il)-4-hidroxiciclohexan-1,1-diil)bis(metileno)



A una solución en agitación de 1,3-ditiano (4,6 g, 39 mmol) en THF (90 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (17 ml, 42 mmol) (solución 2,5 M en hexanos) a -78 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C y se agitó a esta

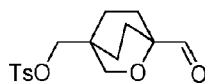
temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió una solución de bis(4-metilbencenosulfonato) de (4-oxociclohexan-1,1-diil)bis(metileno) (15 g, 32 mmol) (ACSMed. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614) disuelto en THF (60 ml). La reacción se calentó a rt y se agitó. Después de 1 h, la mezcla se inactivó con NH_4Cl (ac.) sat. (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = CH_3Cl , B = MeOH; grad. de 25 min; 0 % de B a 7 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (14 g, 20 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 (dd, J = 2,80, 8,20 Hz, 4H), 7,48 (d, J = 7,20 Hz, 4H), 4,54 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,78-2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 6H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,19-1,39 (m, 8H). MS (ESI) 587 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 193B. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1-(1,3-ditian-2-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo



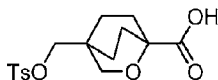
A una solución en agitación del producto intermedio 193A (3,2 g, 5,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaOH en polvo (0,65 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 h, la reacción se enfrió y el disolvente se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 4,5 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,81-2,84 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,85-1,87 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 3H), 1,42-1,51 (m, 4H). MS (ESI) 587 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 193C. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il) metilo



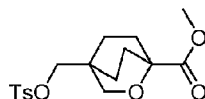
A una solución en agitación del producto intermedio 193B (2,4 g, 5,8 mmol) en DCM (100 ml) y agua (12 ml) se le añadió NCS (2,7 g, 20 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (150 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se usó en las etapas siguientes sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 4H).

ETAPA D. Producto intermedio 193D. Preparación de ácido 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



A una solución del producto intermedio 193C (2,4 g, 7,4 mmol) en t-butanol (72 ml) se le añadió 2-metil-2-butenol (2,4 ml, 22 mmol). A esta mezcla se le añadió clorito sódico (3,4 g, 37 mmol) y dihidrogenofosfato sódico monohidrato (8,9 g, 74 mmol) disuelto en agua (24 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con solución (ac.) 1,5 M de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se usó en las etapas siguientes sin purificación. MS (ESI) 341 (M+H).

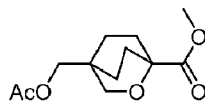
ETAPA E. Producto intermedio 193E. Preparación de 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 193D (2,8 g, 8,2 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,3 g, 17 mmol). Después de agitar 5 min, se añadió yodometano (1,0 ml, 17 mmol). Después de 30 min, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 3,9 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,82-1,89 (m, 4H), 1,52-1,54 (m, 4H). MS

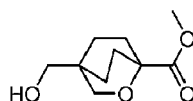
(ESI) 355 (M+H).

ETAPA F. Producto intermedio 193F. Preparación de 4-(acetoximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



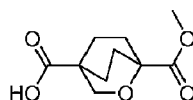
A una solución en agitación del producto intermedio 193E (1,4 g, 4,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió acetato de cesio (1,9 g, 9,9 mmol). Después de agitar 4 h a 120 °C, la reacción se enfrió y el disolvente se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 3,5 mmol, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 4H).

ETAPA G. Producto intermedio 193G. Preparación de 4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



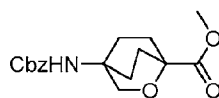
Al producto intermedio 193F (0,85 g, 3,5 mmol) se le añadió HCl (8,0 ml, 24 mmol) (3 M en MeOH) y se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se codestiló con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 3,4 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 1,80-1,94 (m, 4H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H).

ETAPA H. Producto intermedio 193H. Preparación de ácido 1-(metoxicarbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-carboxílico



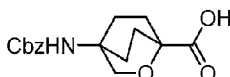
A una solución en agitación del producto intermedio 193G (680 mg, 3,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió dicromato de piridinio (450 mg, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a ta y se agitó a 40 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 2,7 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 8H).

ETAPA I. Producto intermedio 193I. Preparación de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



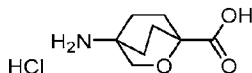
A una solución en agitación del producto intermedio 193H (580 mg, 2,7 mmol) en tolueno (12 ml) se le añadió DIEA (0,95 ml, 5,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de DPPA (0,70 ml, 3,3 mmol) a 10 °C. Después de agitar 2 h a reflujo, la mezcla se enfrió a 60 °C y se añadió alcohol bencilico (0,56 ml, 5,4 mmol). La agitación continuó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 1,3 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,38 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,84-2,00 (m, 8H). MS (ESI) 320 (M+H).

ETAPA J. Producto intermedio 193J. Preparación de ácido 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



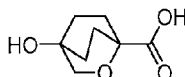
A una solución en agitación del producto intermedio 193I (400 mg, 1,3 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió NaOH (130 mg, 3,1 mmol) en agua (1 ml). Después de agitar a 75 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó (pH ~2) con solución (ac.) 1,5 M de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 1,1 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,38 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,81-1,99 (m, 8H). MS (ESI) 306 (M+H).

- 10 ETAPA K. Producto intermedio 193K. Preparación de clorhidrato del ácido 4-amino-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



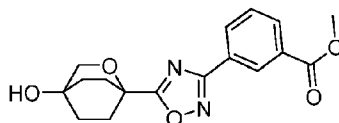
- 15 A una solución en agitación del producto intermedio 193J (340 mg, 1,1 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl (ac.) 1,25 M (1,4 ml, 1,1 mmol). El recipiente de reacción se purgó y se lavó abundantemente con N₂, después se añadió paladio sobre carbono (120 mg, 0,11 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz) y el recipiente se purgó y se lavó abundantemente otra vez. La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (101,325 KPa (1 atm), balón). Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se codestiló con tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 1,1 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,85-2,03 (m, 8H). MS (ESI) 172 (M+H).

ETAPA L. Producto intermedio 193L. Preparación de ácido 4-hidroxi-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



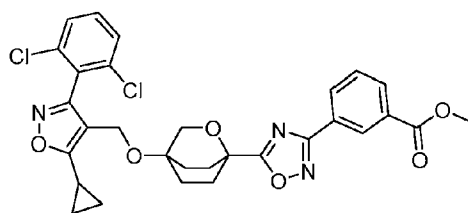
- 25 A una solución en agitación del producto intermedio 193K (250 mg, 1,5 mmol) en AcOH (2 ml, 10 % v/v) se le añadió gota a gota nitrito sódico (300 mg, 4,4 mmol) disuelto en agua (1 ml) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de KOH (740 mg, 13 mmol) disuelto en MeOH (0,8 ml) gota a gota. Después de agitar a 65 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl conc. (pH ~2) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,58 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,52 (s, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,60-1,71 (m, 4H). MS (ESI) 171,0 (M-H).

ETAPA M. Producto intermedio 193M. Preparación de 3-(5-(4-hidroxi-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



- 40 A una solución en agitación del producto intermedio 193L (50 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió TEA (0,12 ml, 0,87 mmol), 3-(N'-hidroxicarbamimidóil)benzoato de metilo (110 mg, 0,58 mmol) seguido de BOP (140 mg, 0,32 mmol). Después de agitar 30 min a ta, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,16 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. MS (ESI) 331 (M+H).

ETAPA N. Producto intermedio 193N. Preparación de 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

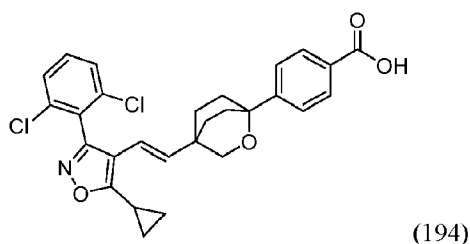


- 5 A una solución en agitación del producto intermedio 193M (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de plata (120 mg, 0,45 mmol) seguido de 2,6-di-*tert*-butilpiridina (120 mg, 0,61 mmol). A esta mezcla se le añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (160 mg, 0,45 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,041 mmol, 27 % de rendimiento). MS (ESI) 596 (M+H).

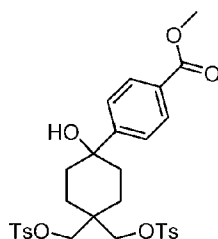
ETAPA O. EJEMPLO 193

- 15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 193N donde sea apropiado: (8,0 mg, 0,014 mmol, 16 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 26. MS (ESI) 582 (M+H).
- 20 EJEMPLO 194

Ácido (E)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico

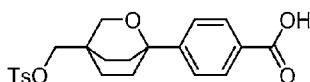


- 25 ETAPA A. Producto intermedio 194A. Preparación de 4-(1-hidroxi-4,4-bis((tosiloxi)metil)ciclohexil)benzoato de metilo



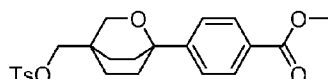
- 30 A una solución en agitación de 4-yodobenzoato de metilo (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropil magnesio (5,4 ml, 7,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 5 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de (4-oxociclohexan-1,1-diil)bis(metilen)bis(bencenosulfonato de 4-metilo) (2,5 g, 5,4 mmol) (ACSMed. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 5 °C y se agitó. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (ac.) sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 25 % de B a 50 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 2,8 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) 620 (M+H+17).

- 40 ETAPA B. Producto intermedio 194B. Preparación de ácido 4-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



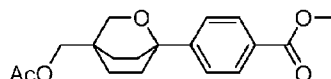
- 5 A una solución en agitación del producto intermedio 194A (2,7 g, 4,5 mmol) en THF (75 ml) se le añadió NaOH en polvo (0,18 g, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h, se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó (pH ~2) con HCl (ac.) 1,5 M y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 4,3 mmol, 96 % de rendimiento) que se usó en las etapas siguientes sin más purificación ni caracterización. MS (ESI) 434 (M+H+17).

- 10 ETAPA C. Producto intermedio 194C. Preparación de 4-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



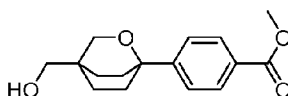
- 15 A una solución en agitación del producto intermedio 194B (1,8 g, 4,3 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,2 g, 8,6 mmol). Después de agitar 10 min, se añadió yodometano (0,54 ml, 8,6 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró, y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 25 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 2,0 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) 448 (M+H+17).

ETAPA D. Producto intermedio 194D. Preparación de 4-(4-(acetoximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



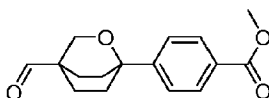
- 25 A una solución en agitación del producto intermedio 194C (0,90 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió acetato de cesio (1,0 g, 5,2 mmol). Después de agitar a 120 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (660 mg, 1,6 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (dd, J = 1,60, 6,80 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 1,60, 6,80 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 6H). MS (ESI) 319 (M+H).

- 35 ETAPA E. Producto intermedio 194E. Preparación de 4-(4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



- 40 A una solución en agitación del producto intermedio 194D (660 mg, 2,1 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió metóxido sódico (45 mg, 0,21 mmol) (25 % p/v en MeOH). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 1,8 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J = 2,00, 5,20 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 4,80, 5,20 Hz, 2H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,82-1,54 (m, 6H). MS (ESI) 277 (M+H).

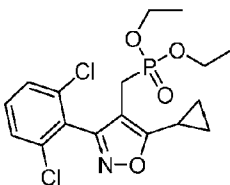
ETAPA F. Producto intermedio 194F. Preparación de 4-(4-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



- 50 A una solución en agitación del producto intermedio 194E (200 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió DMP (460 mg, 1,1 mmol) a ta. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con solución (ac.) al 10 % de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se

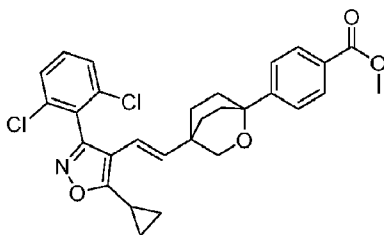
concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 0,47 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 6H). MS (ESI) 275 (M+H).

- 5 ETAPA G. Producto intermedio 194G. Preparación de ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)fosfonato de dietilo



- 10 Una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (2,0 g, 5,8 mmol) en trietilfosfito (8 ml, 46 mmol) se agitó durante 2,5 h a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo en bruto se le añadió hexanos (50 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, la torta de filtro se lavó con hexanos (5 ml) y el producto sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 4,7 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65-7,63 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 4H), 2,89 (d, *J* = 20,40 Hz, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 10H). MS (ESI) 404 (M+H).

- 20 ETAPA H. Producto intermedio 194H. Preparación de (E)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



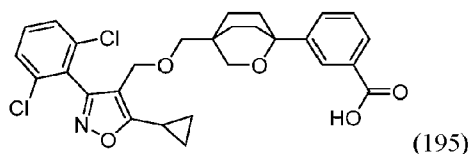
- 25 A una solución en agitación del producto intermedio 194G (88 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,23 ml, 0,23 mmol) (solución 1 M en THF) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente a 0 °C y se agitó. Después de 30 min, la reacción se volvió a enfriar a -78 °C. A esta mezcla se le añadió una solución del producto intermedio 194F (40 mg, 0,15 mmol) disuelto en THF (0,5 ml). La reacción se calentó lentamente a ta y se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,048 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,14 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,09-2,04 (m, 3H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 4H). MS (ESI) 524 (M+H).

ETAPA I. EJEMPLO 194

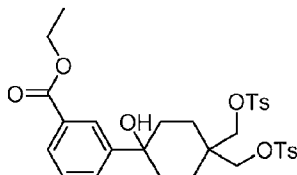
- 40 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapas C), sustituyendo el producto intermedio 194H donde sea apropiado: (11 mg, 0,022 mmol, 45 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,12,80 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,13 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,22-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 34. MS (ESI) 510 (M+H).

- 45 EJEMPLO 195

Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 195A. Preparación de 3-(1-hidroxi-4,4-bis((tosiloxi)metil)ciclohexil)benzoato de etilo.

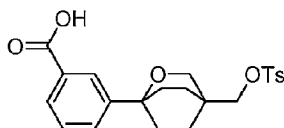


5

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194A, sustituyendo 3-yodobenzoato de etilo donde sea apropiado: (1,4 g, 2,1 mmol, 48 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (s, 1H), 7,76-7,83 (m, 5H), 7,44-7,51 (m, 6H), 4,95 (s, 1H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 9H). MS (ESI) 634 (M+18).

10

ETAPA B. Producto intermedio 195B. Preparación de ácido 3-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico.



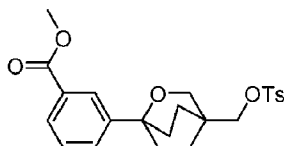
15

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194B, sustituyendo el producto intermedio 195A donde sea apropiado: (0,7 g, 1,7 mmol, 87 % de rendimiento, aceite de color pardo) RMN ^1H 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 12,89 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77-7,95 (m, 3H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H). MS (ESI) 434 (M+18).

20

ETAPA C. Producto intermedio 195C. Preparación de 3-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo

25

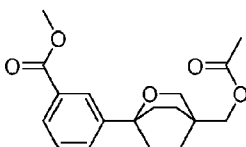


El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194C, sustituyendo el producto intermedio 195B donde sea apropiado: (820 mg, 1,9 mmol, 92 % de rendimiento, aceite de color amarillo claro). RMN ^1H 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 7,97-7,98 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 3H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 3,80-3,84 (m, 5H), 3,74 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,08-2,09 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 4H). MS (ESI) 448 (M+18).

30

ETAPA D. Producto intermedio 195D. Preparación de 3-(4-(acetoximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo.

35

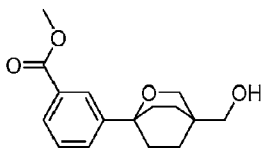


El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194D, sustituyendo el producto intermedio 195C donde sea apropiado: (450 mg, 1,4 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ^1H 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 8,00-8,01 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 7H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 4H). MS (ESI) 336 (M+18).

40

ETAPA E. Producto intermedio 195E. Preparación de 3-(4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de

metilo.



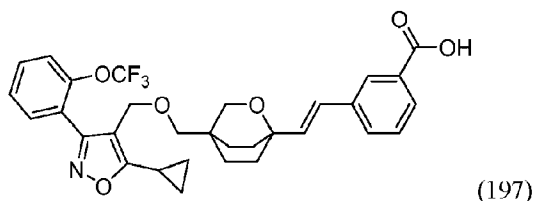
- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E (Etapas D y E), sustituyendo el producto intermedio 195D donde sea apropiado: (160 mg, 0,58 mmol, 61 % de rendimiento, cera de color amarillo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00-8,01 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 4,53 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 3,81-3,86 (m, 5H), 3,16 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H). MS (ESI) 294 (M+18).

ETAPA F. EJEMPLO 195

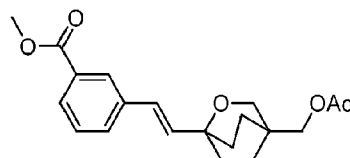
- 15 A una solución en agitación del producto intermedio 195E (45 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió hidruro sódico (9,8 mg, 0,24 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) a de 0 a 5 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 10 min, se añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (68 mg, 0,20 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 18 h, la mezcla se concentró, se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con HCl (ac.) 1,5 M (0,5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10-20 45 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título: (2,0 mg, 3,8 µmol, 2 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,55-1,31 (m, 4H), 1,22-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 47. MS (ESI) 530 (M+2).

EJEMPLO 197

Ácido (E)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico

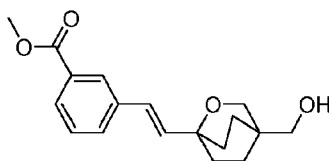


ETAPA A. Producto intermedio 197A. Preparación de 3-(2-(4-(acetoximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoato de (E)-etilo



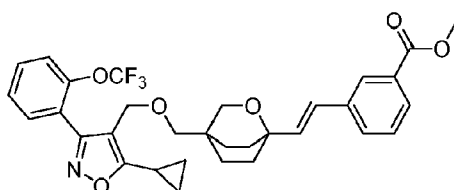
- 40 A una solución en agitación de 4-metilbencenosulfonato de (1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo (60 mg, 0,19 mmol) (ACSMed. Chem. Lett., 2014, 5, 609-614) en DMF (2 ml) se le añadió 3-bromobenzoato de etilo (47 mg, 0,21 mmol), acetato potásico (46 mg, 0,47 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (60 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, tras lo cual se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0,019 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 40 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,13 mmol, 71 % de rendimiento, semisólido incoloro). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,57 (d, J = 16,20 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,20 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,07-1,61 (m, 6H), 1,40-1,26 (m, 4H). MS (ESI) 359 (M+H).

- 50 ETAPA B. Producto intermedio 197B. Preparación de 3-(2-(4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoato de (E)-metilo



- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E (Etapas D y E), sustituyendo el producto intermedio 197A donde sea apropiado: (30 mg, 0,063 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,55 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 4H). MS (ESI) 303 (M+H).

- 10 ETAPA C. Producto intermedio 197C. Preparación de 3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoato de (E)-metilo



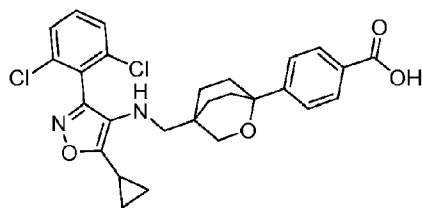
- 15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 193N comenzando con el producto intermedio 197B y sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2trifluorometoxifenil)isoxazol donde sea apropiado: (40 mg, 0,050 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. MS (ESI) 584 (M+H).

20 ETAPA D. EJEMPLO 197

- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapas C), sustituyendo el producto intermedio 197C donde sea apropiado: (7,2 mg, 0,013 mmol, 21 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 4H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,14-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 90. MS (ESI) 570 (M+H).

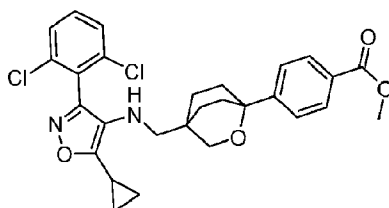
EJEMPLO 203

- 30 Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico



(203)

- 35 ETAPA A. Producto intermedio 203A. Preparación de 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo



- 40 A una solución en agitación del producto intermedio 166C (0,098 g, 0,37 mmol) y el producto intermedio 194F (0,1 g, 0,37 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió AcOH (0,042 ml, 0,73 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å (10 mg). Después de agitar a 60 °C durante 18 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro sódico (0,046 g, 0,73 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo

con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 25-90 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min.). Las fracciones que

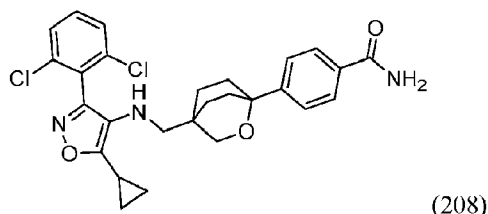
5 contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,21 mol, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88-7,86 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,51-2,53 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 203

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 203A donde sea apropiado: (100 mg, 0,2 mmol, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s a, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 4H), 1,14-1,03 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).

EJEMPLO 208

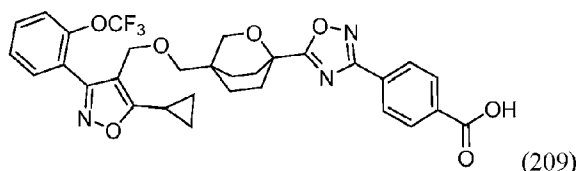
4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzamida



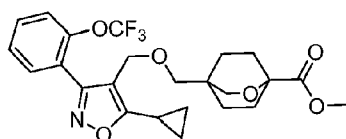
A una solución en agitación del ejemplo 203 (30 mg, 0,058 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NH₄Cl (9,4 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,024 ml, 0,18 mmol). A esta mezcla se le añadió BOP (28 mg, 0,064 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,7 mg, 5,3 µmol, 9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s a, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,25 (s a, 1H), 3,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,55-1,33 (m, 4H), 1,14-1,05 (m, 2H), 1,04-0,89 (m, 2H). 2H enterrado bajo el pico del disolvente. CE₅₀ del FXR (nM) = 710. MS (ESI) 512 (M+H).

EJEMPLO 209

Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



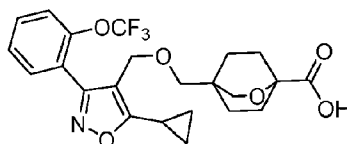
ETAPA A. Producto intermedio 209A. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 193N, sustituyendo el producto intermedio 193G y 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol donde sea

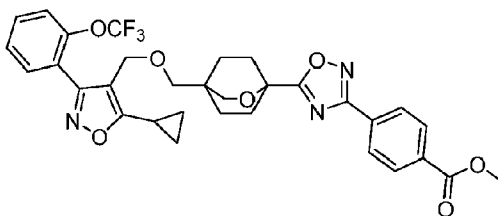
apropiado (70 mg, 0,13 mmol, 26 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70-7,52 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 4H), 1,42-1,26 (m, 4H), 1,20-1,02 (m, 4H). MS (ESI) 482 (M+H).

- 5 ETAPA B. Producto intermedio 209B. Preparación de ácido 4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 209A donde sea apropiado: (60 mg, 0,11 mmol, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,30-2,29 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 4H), 1,14-1,06 (m, 4H). MS (ESI) 468 (M+H).

- 15 ETAPA C. Producto intermedio 209C. Preparación de 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



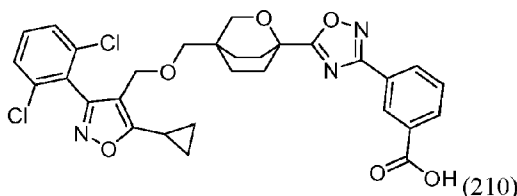
- 20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 193 (Etapa M), comenzando con el producto intermedio 209B y sustituyendo 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo donde sea apropiado. MS (ESI) 626 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 209

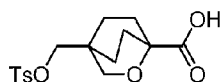
- 25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 209C donde sea apropiado: (3,6 mg, 5,6 μmol, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,65-1,38 (m, 4H), 1,20-1,02 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 470. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 210

- 35 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



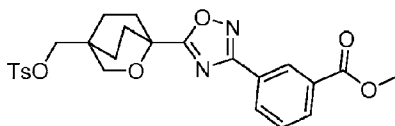
- 40 ETAPA A. Producto intermedio 210A. Preparación de ácido 4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



- 45 A una solución en agitación de 4-metil bencenosulfonato de (1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo (0,46 g, 1,4 mmol) (Singh, S.B. *et al.* ACS Med. Chem. *Lett.*, 2014, 5, 609-614) en tetracloruro de carbono (10 ml) y MeCN (10 ml) se le añadió peryodato sódico (1,2 g, 5,7 mmol) en agua (15 ml) seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (0,016 g, 0,071 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para

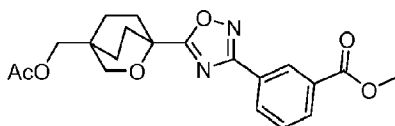
proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 1,2 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 4H). MS (ESI) 358 (M+H+17).

- 5 ETAPA B. Producto intermedio 210B. Preparación de 3-(5-(4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



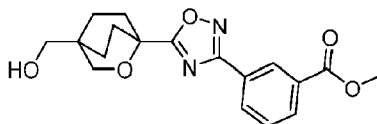
- 10 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 1A, sustituyendo el producto intermedio 210A donde sea apropiado: (50 mg, 0,085 mmol, 7 % de rendimiento, semisólido de color pardo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,30-8,15 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32-2,13 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 4H). MS (ESI) 499 (M+H).

- 15 ETAPA C. Producto intermedio 210C. Preparación de 3-(5-(4-(acetoximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



- 20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194D, sustituyendo el producto intermedio 210B donde sea apropiado: (25 mg, 0,060 mmol, 60 % de rendimiento, semisólido de color pardo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,28-8,16 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,33-2,18 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 4H). MS (ESI) 387 (M+H).

- 25 ETAPA D. Producto intermedio 210D. Preparación de 3-(5-(4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



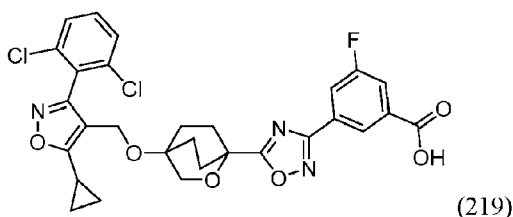
- 30 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E, usando el producto intermedio 210C donde sea apropiado (20 mg, 0,048 mmol, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,33-2,11 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 4H). MS (ESI) 345 (M+H).

- 35 ETAPA E. EJEMPLO 210

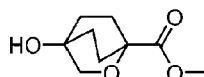
- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 193 (Etapas N y O), sustituyendo el producto intermedio 210D donde sea apropiado: (6,1 mg, 10,0 μmol, 41 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53-8,52 (m, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,69-7,57 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 960. MS (ESI) 596 (M+H).

- 40 EJEMPLO 219

- 45 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico

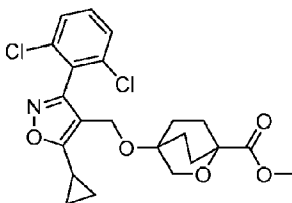


ETAPA A. Producto intermedio 219A. Preparación de 4-hidroxi-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



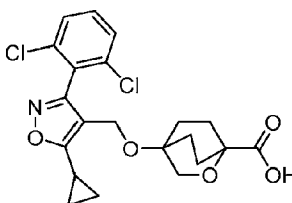
A una solución en agitación del producto intermedio 193L (60 mg, 0,348 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (72,2 mg, 0,523 mmol) seguido de yodometano (0,033 ml, 0,523 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,25 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4,82 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H). MS (ESI) 187 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 219B. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 193N, sustituyendo el producto intermedio 219A donde sea apropiado: (55 mg, 0,12 mmol, 26 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,65-7,57 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 4H). MS (ESI) 452 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 219C. Preparación de ácido 4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



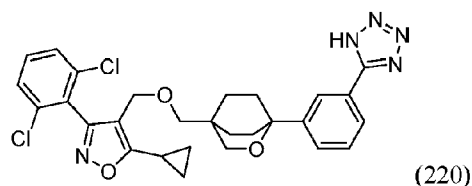
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 219B donde sea apropiado: (45 mg, 0,10 mmol, 92 % de rendimiento). MS (ESI) 438 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 219

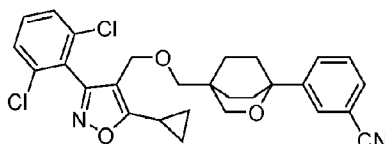
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 219C y el (Z)-3-fluoro-5-(*N'*-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo: (1,0 mg, 1,7 μ mol, 7 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,71-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32-2,27 (m, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,82 (s a, 2H), 1,54 (s a, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 600 (M+H).

EJEMPLO 220

4-(((1-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



ETAPA A. Producto intermedio 220A. Preparación de 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzonitrilo



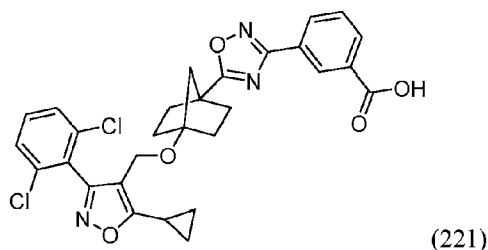
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, sustituyendo el ejemplo 195 donde sea apropiado: (25 mg, 0,049 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI) 509 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 220

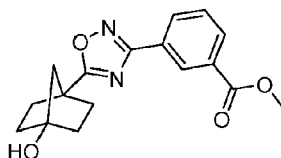
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 8 (Etapa B), sustituyendo el producto intermedio 220A donde sea apropiado: (2,8 mg, 5,0 μ mol, 10 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,54-1,35 (m, 4H), 1,21-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 870. MS (ESI) 552 (M+H).

EJEMPLO 221

Ácido 3-(5-(((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

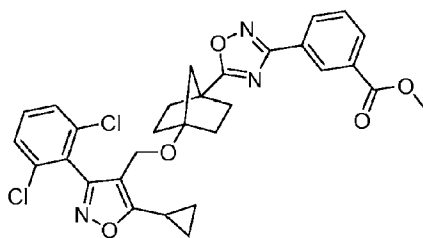


ETAPA A. Producto intermedio 221A. Preparación de 3-(5-(((1r,4r)-4-hidroxibicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 151A, sustituyendo ácido 4-hidroxibicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico (Brydon, B. *et al.*, documento WO2012/145569) donde sea apropiado: (0,030 g, 34 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,53 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,2 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,98-1,62 (m, 8H). MS (ESI) 314 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 221B. Preparación de 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



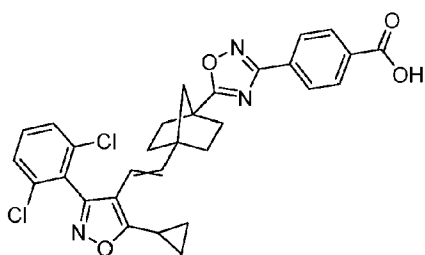
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 151B, sustituyendo el producto intermedio 221A donde sea apropiado: (0,020 g, 36 % de rendimiento, sólido de color amarillo claro). MS (ESI) 580 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 221

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 221B donde sea apropiado: (7,7 mg, 25 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,35-2,32 (s, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 566 (M+H).

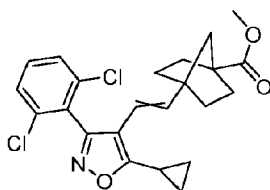
EJEMPLO 226

Ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



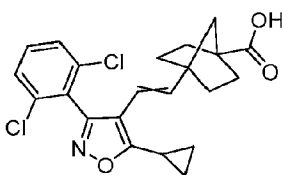
(226)

ETAPA A. Producto intermedio 226A. Preparación de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159D, sustituyendo 4-formilbiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (Velaparthi U. *et al.*, documento US 2015/0133428) donde sea apropiado: (0,18 g, 0,42 mmol, 54 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67-7,61 (m, 3H), 6,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,61-1,09 (m, 12H). MS (ESI) 432 (M+H).

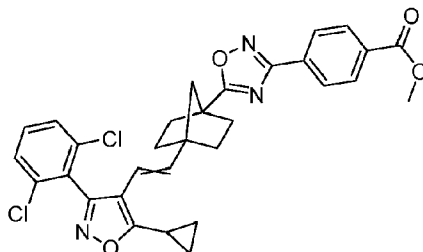
ETAPA B. Producto intermedio 226B. Preparación de ácido (1r,4r)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159E, sustituyendo el producto intermedio 226A donde sea apropiado: (0,090 g, 0,22 mmol, 58 % de rendimiento). RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,1 (s a, 1H), 7,78-7,51 (m, 3H), 6,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,61-1,09 (m, 12H). MS (ESI) 418 (M+H). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros *trans/cis* en una proporción 7:3. La proporción se determinó mediante RMN ^1H basándose en la integración de los protones característicos.

ETAPA C. Producto intermedio 226C. Preparación de 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159F, sustituyendo el producto intermedio 226B donde sea apropiado: (3,0 mg, 5,2 μmol , 22 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 4H), 7,70-7,53 (m, 3H), 6,20 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,21-1,03 (m, 4H). CE_{50} del FXR (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros *trans/cis* en una proporción 5:1. La proporción se determinó mediante RMN ^1H basándose en la integración de los protones característicos.

ETAPA D. EJEMPLO 226

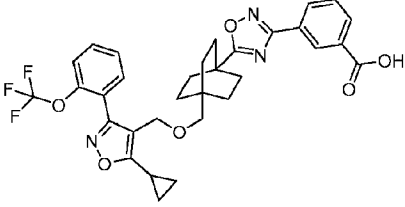
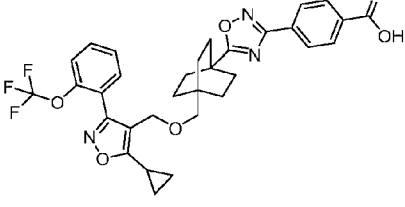
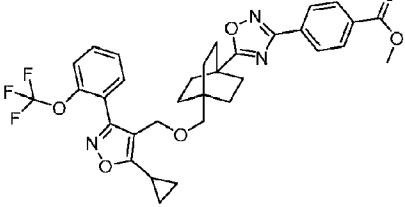
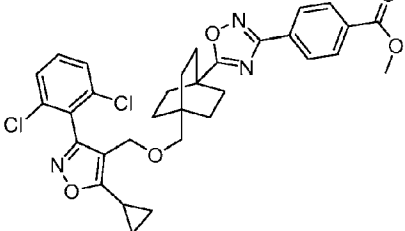
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 226C donde sea apropiado: (1,8 mg, 3,1 μmol , 5 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15-7,96 (m, 4H), 7,75-7,49 (m, 3H), 6,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 4H), 1,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,22-1,01 (m, 4H). CE_{50} del FXR (nM) = 420. MS (ESI) 562 (M+H). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros *trans/cis* en una proporción 4:1. La proporción se determinó mediante RMN ^1H basándose en la integración de los protones característicos.

Los siguientes ejemplos de la tabla 4 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

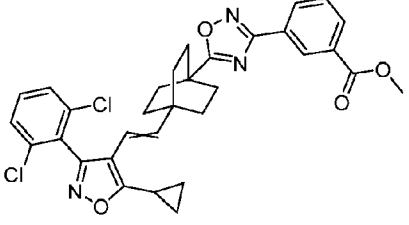
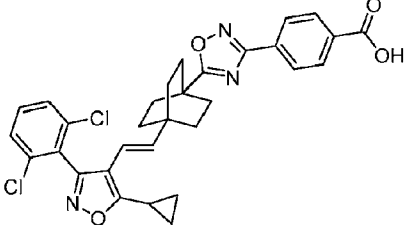
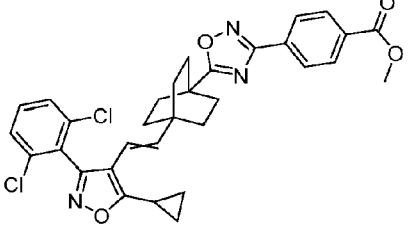
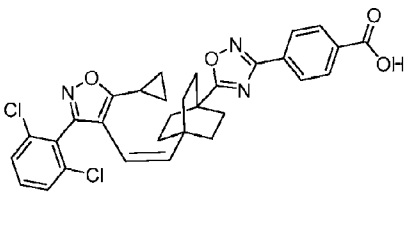
Tabla 4

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^1H , CE_{50} del FXR y MS (ESI)	Método
152	Ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 4H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 6H), 1,39-1,24 (m, 6H), 1,19-1,05 (m, 4H). CE_{50} del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 151

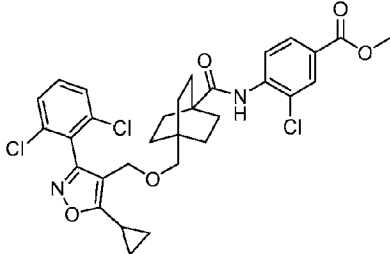
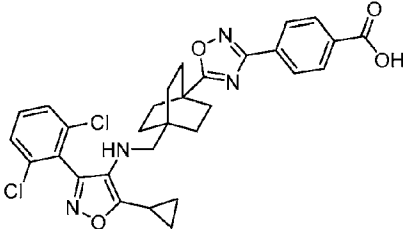
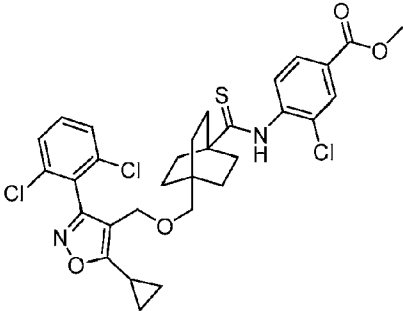
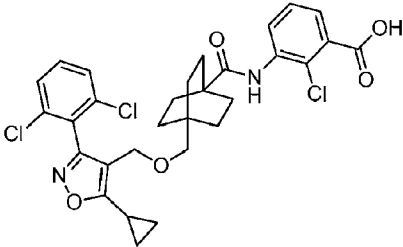
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
153	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57-8,48 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 6H), 1,41-1,27 (m, 6H), 1,19-0,99 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 320. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 151
154	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s a, 4H), 7,76-7,48 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,99-1,71 (m, 6H), 1,45-1,23 (m, 6H), 1,19-0,98 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 960. MS (ESI) 610 (M+H)	Ej. 151
155	 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 6H), 1,45-1,28 (m, 6H), 1,19-1,02 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2500. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 151
156	 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25-8,01 (m, 4H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 6H), 1,18-0,98 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1700. MS (ESI). 608 (M+H).	Ej. 151

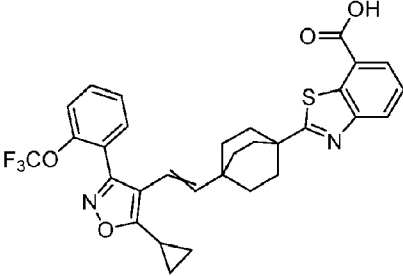
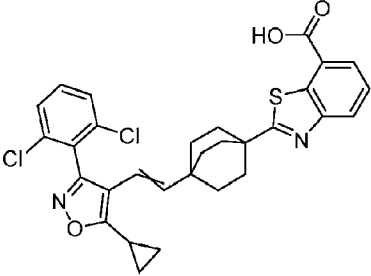
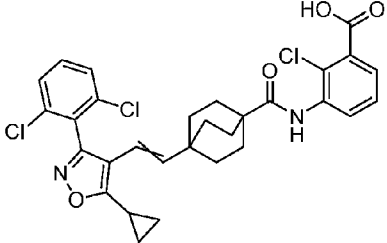
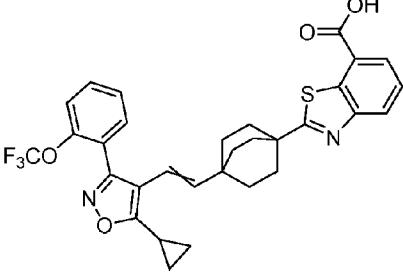
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
158	 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,78-7,49 (m, 4H), 6,06 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,25 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 6H), 1,51-1,36 (m, 6H), 1,20-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 159
160	 Ácido (E)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (s a, 1H), 8,09 (s, 4H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 1H), 6,05 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 5,25 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 6H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,14-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 51. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantemente isómero <i>trans</i> (Véase el ej. 164)	Ej. 159
161	 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,76-7,49 (m, 3H), 6,05 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,24 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 6H), 1,62-1,36 (m, 6H), 1,24-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 950. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 159
164	 Ácido (Z)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 4H), 7,75-7,61 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 1H), 5,82 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 5,62 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 6H), 1,65-1,44 (m, 6H), 1,22-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1600. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantemente isómero <i>cis</i> (Véase el ej. 160)	Ej. 159

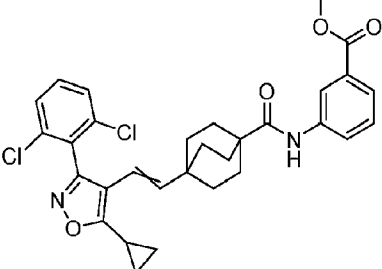
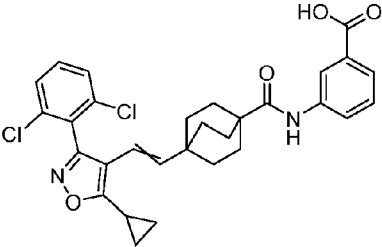
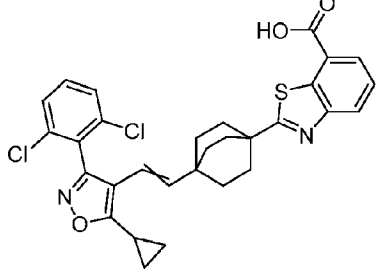
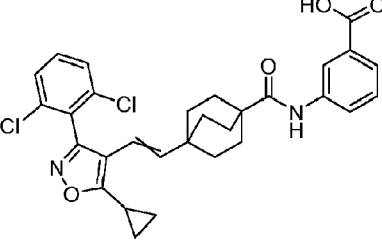
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
165	 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo.	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 6H), 1,26-1,16 (m, 6H), 1,16-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ej. 170
167	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19-7,97 (m, 4H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,45-1,25 (m, 6H), 1,13-1,04 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 530. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 166
169	 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 6H), 1,34-1,18 (m, 6H), 1,18-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ej. 168
173	 Ácido 2-cloro-3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 6H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,16-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 603 (M+H).	Ej. 170

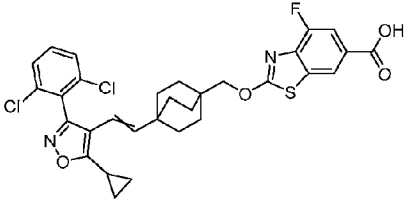
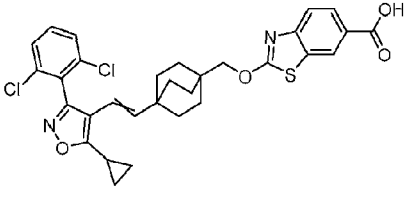
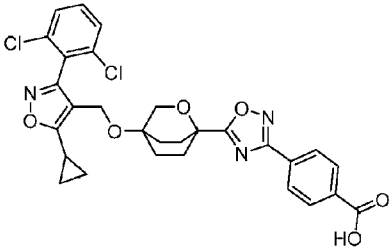
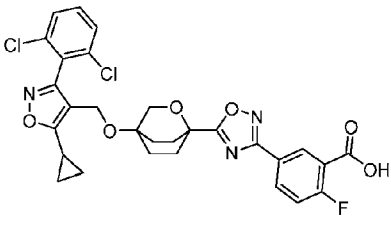
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
183	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,53 (m, 5H), 5,97 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 6H), 1,57-1,53 (m, 6H), 1,17-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 13. MS (ESI) 581 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 3:1	Ej. 182
184	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,02-7,82 (m, 2H), 7,76-7,55 (m, 3H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,28 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 6H), 1,56-1,41 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 565 (M+H).	Ej. 182
185	 Ácido 2-cloro-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,75-7,51 (m, 3H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 6,00 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,23 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,44-1,23 (m, 6H), 1,21-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 585 (M+H).	Ej. 170
186	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,69-7,53 (m, 5H), 5,93 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 2,12-2,10 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 6H), 1,41-1,37 (m, 6H), 1,16-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 67. MS (ESI) 581 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 1:6	Ej. 182

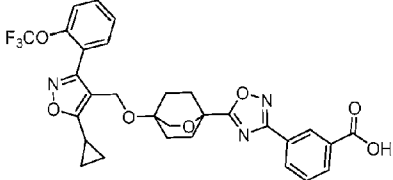
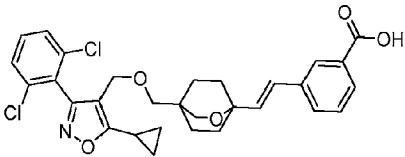
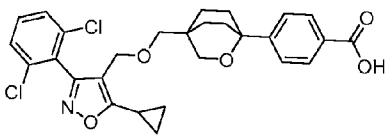
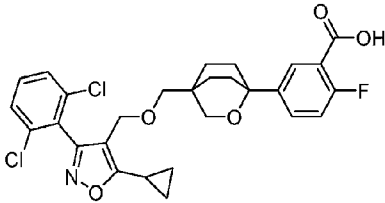
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
187	 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,74-7,52 (m, 3H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,23 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,5-2,4 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 6H), 1,41-1,31 (m, 6H), 1,17-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3000. MS (ESI) 565 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 6:1	Ej. 170
188	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 6H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,19-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 551 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 6:1	Ej. 170
189	 Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,46 (s a, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 5,63 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,66-1,40 (m, 6H), 1,21-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 63. MS (ESI) 565 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 1:2	Ej. 182
190	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,70-7,51 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 6H), 1,49-1,43 (m, 6H), 1,14-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3500. MS (ESI) 553 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 1:9	Ej. 170

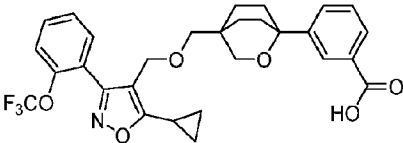
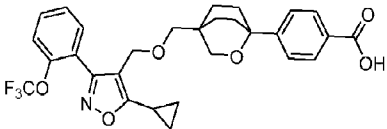
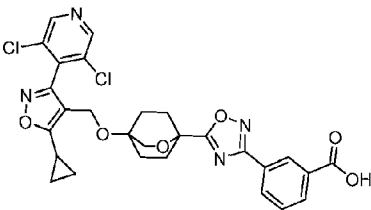
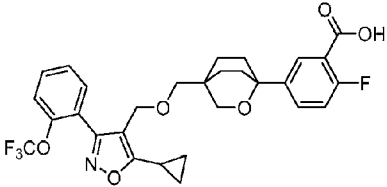
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
191	 Ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,63-7,52 (m, 1H), 5,98 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,15-1,12 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 58. MS (ESI) 613 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 4:1	Ej. 176
192	 Ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,53 (m, 4H), 5,98 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 6H), 1,35-1,32 (m, 6H), 1,15-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 72. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 176
196	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,10 (s, 4H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,37-2,23 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,55 (td, J = 10,0, 3,8 Hz, 2H), 1,22-0,98 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 83. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 193
198	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22-8,84 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,22 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,21-1,03 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 98. MS (ESI) 600 (M+H).	Ej. 193

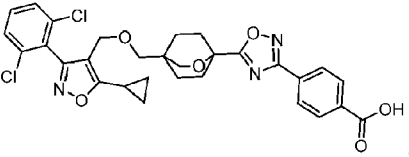
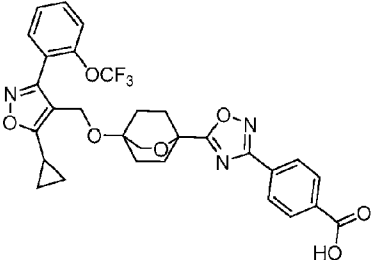
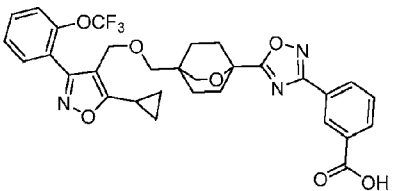
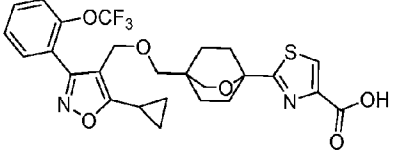
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
199	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,64-7,50 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,10-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 193
200	 Ácido (E)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,20 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,20 Hz, 3H), 6,50 (d, <i>J</i> = 16,00 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 16,00 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,16-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 197
201	 Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s a, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,55-1,32 (m, 4H), 1,22-1,02 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 270. MS (ESI) 528 (M+H).	Ej. 195
202	 Ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (s a, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 4H), 1,21-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 390. MS (ESI) 546 (M+H).	Ej. 195

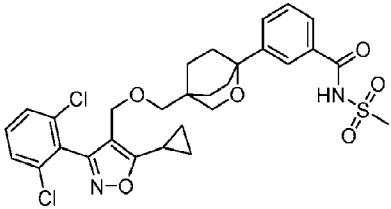
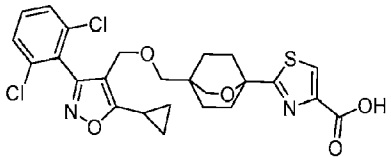
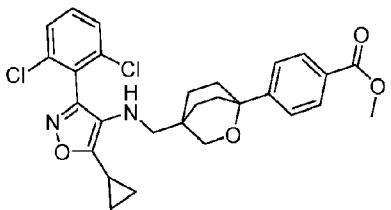
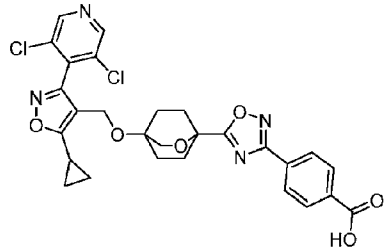
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
204	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,56-1,36 (m, 4H), 1,17-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 440. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 195
205	 Ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s a, 1H), 7,94-7,76 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,57-1,34 (m, 4H), 1,20-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 450. MS (ESI) 544 (M+H).	Ej. 195
206	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,39-2,25 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H), 1,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,13-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 490. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 193
207	 Ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,26-7,11 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,71 (s a, 2H), 1,57-1,34 (m, 4H), 1,20-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 570. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 195

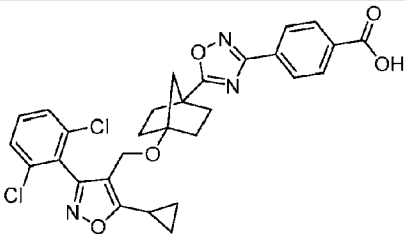
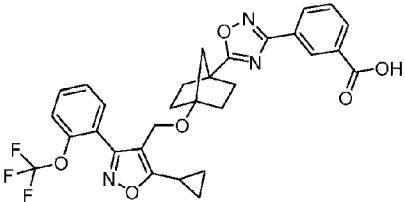
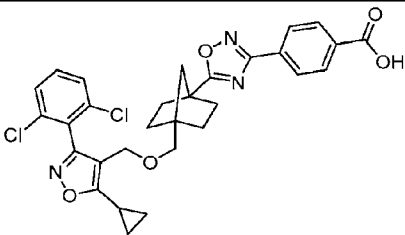
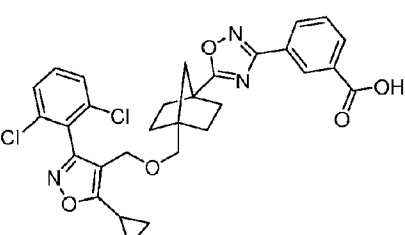
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
211	 Ácido (5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6,4-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09-7,93 (m, 4H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,28-2,3 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 4H), 1,20-1,03 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 980. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 209
212	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,64-7,48 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,22 (td, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,23-0,98 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1000. MS (ESI) 598 (M+H).	Ej. 193
213	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,60-7,51 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,18-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1200. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 209
214	 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 4H), 1,27-1,15 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 551 (M+H).	Ej. 162

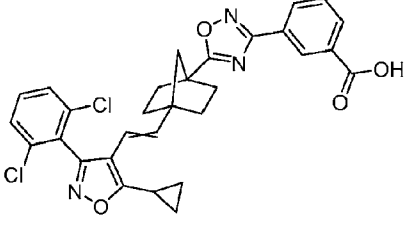
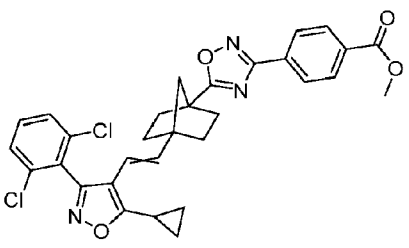
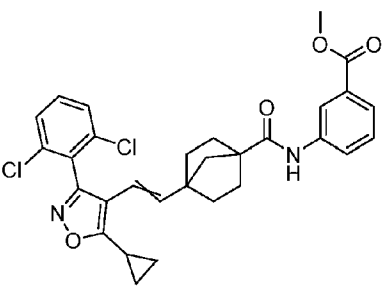
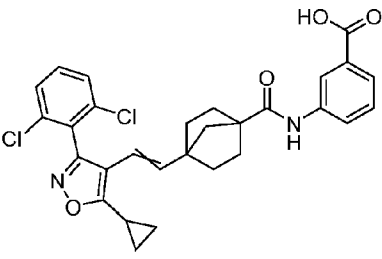
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
215	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,53-1,29 (m, 4H), 1,22-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1600. MS (ESI) 605 (M+H).	Ej. 3
216	 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 4H), 1,24-1,16 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2000. MS (ESI) 535 (M+H).	Ej. 162
217	 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88-7,86 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,51-2,53 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).	Ej. 203
218	 Ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,28 (s a, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,10 (s, 4H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,40-2,24 (m, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,82 (s a, 2H), 1,57 (s a, 2H), 1,23-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 193

(continuación)

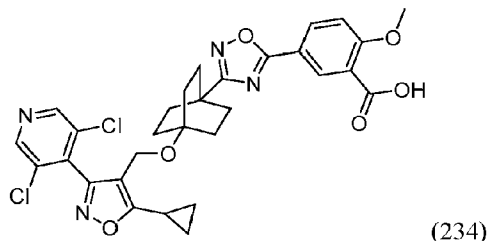
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
222	 Ácido 4-(5-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11-8,05 (m, 4H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,77-1,73 (s, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 710. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 221
223	 Ácido 3-(5-((1r,4r)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 2H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,18-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 221
224	 Ácido 4-(5-((1r,4r)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,54 (s, 4H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,19-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2000. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 151
225	 Ácido 3-(5-((1r,4r)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,54 (s, 4H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,20-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 310. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 151

(continuación)

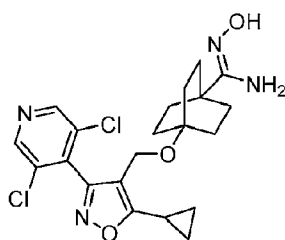
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
227	 Ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 4H), 6,22 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 2,15-1,5 (m, 11H), 1,21-1,09 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 5100. MS (ESI) 562 (M+H).	Ej. 226
228	 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,70-7,53 (m, 3H), 6,20 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 1,21-1,03 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H).	Ej. 226
229	 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,01-7,82 (m, 1H), 7,76-7,50 (m, 4H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,59 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,00-1,76 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,20-0,96 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 3600. MS (ESI) 551 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 4:1	Ej. 170
230	 Ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,23 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,75-7,51 (m, 4H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,59 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,00-1,77 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,61-1,43 (m, 4H), 1,43-1,28 (m, 2H), 1,23-1,00 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 890. MS (ESI) 537 (M+H). <i>trans/cis</i> proporción 5:1	Ej. 170

EJEMPLO 234

Ácido 5-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metoxibenzoico



ETAPA A. Producto intermedio 234A. Preparación de (Z)-4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N'-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboximidamida



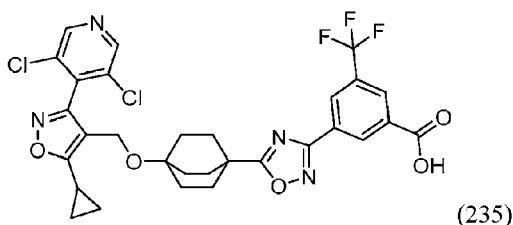
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 70A, usando el producto intermedio 69B como material de partida: (23 mg, 0,051 mmol, 71 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,63-8,58 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 6H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 234

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 234A y ácido 4-metoxi-3-(metoxicarbonil)benzoico: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 190. MS (ESI) 611 (M+H).

EJEMPLO 235

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 235A. Preparación de (Z)-3-(N'-hidroxycarbamidooil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 3-ciano-5-(trifluorometil)benzoato de metilo como material de partida: (60 mg, 0,23 mmol, 97 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

5

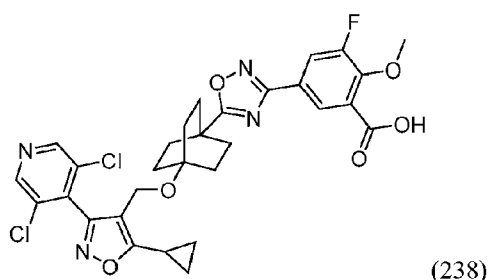
ETAPA B. EJEMPLO 235

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 235A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 2H), 8,67 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,52-1,43 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (d a, J = 3,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 25. MS (ESI) 649 (M+H).

10

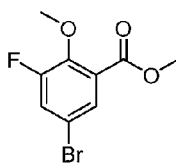
EJEMPLO 238

15 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluoro-2-metoxibenzoico



(238)

20 ETAPA A. Producto intermedio 238A. Preparación de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo



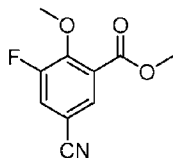
A una solución a 0 °C de ácido 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzoico (0,50 g, 2,1 mmol) y K₂CO₃ (1,5 g, 11 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió yodometano (0,40 ml, 6,4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 12 min; 0 % de B a 25 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 1,8 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,69 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

25

30

ETAPA B. Producto intermedio 238B. Preparación de 5-ciano-3-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo

35



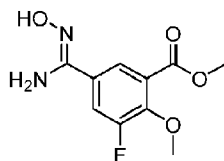
Una mezcla del producto intermedio 238A (50 mg, 0,19 mmol) y cianuro de cobre (I) (21 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 120 °C en un vial de reacción cerrado al vacío. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 10 min; 0 % de B a 15 % de B; caudal = 30 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,049 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,88-7,83 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

40

45

ETAPA C. Producto intermedio 238C. Preparación de (Z)-3-fluoro-5-(N'-hidroxycarbamimidoil)-2-metoxibenzoato de

metilo



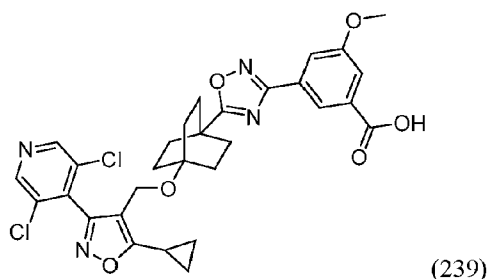
- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 238B como material de partida: (11,9 mg, 0,049 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 238

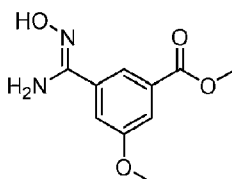
- 10 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 238C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,67-13,29 (s a, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,94 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 6H), 1,52-1,43 (m, 6H), 1,15 (dt, J = 8,5, 2,9 Hz, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 21. MS (ESI) 629 (M+H).

EJEMPLO 239

- 20 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico



- 25 ETAPA A. Producto intermedio 239A. Preparación de (Z)-3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxibenzoato de metilo



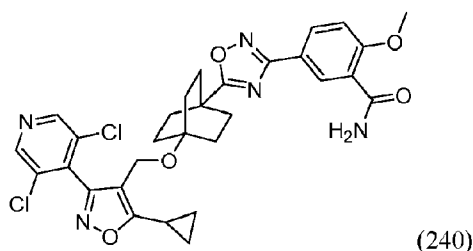
- 30 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 3-ciano-5-metoxibenzoato de metilo (Wensbo, D. *et. al.* documento WO 2004/014902) como material de partida: (0,23 g, 1,0 mmol, 79 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 7,91 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 239

- 35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 239A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 17,7 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 79. MS (ESI) 611 (M+H).

EJEMPLO 240

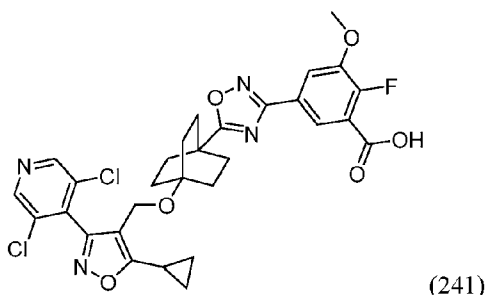
- 45 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzamida



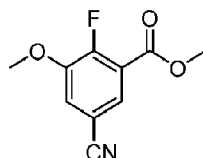
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A (Etapas 1 y 2), usando el ejemplo 69 como material de partida: (5,2 mg, 8,5 μ mol, 21 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 7H), 1,63-1,54 (m, 6H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 610 (M+H).

EJEMPLO 241

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-3-metoxibenzoico

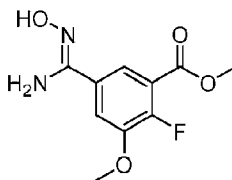


ETAPA A. Producto intermedio 241A. Preparación de 5-ciano-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando 5-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo como material de partida: (25 mg, 0,12 mmol, 32 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 241B. Preparación de (Z)-2-fluoro-5-(N' -hidroxicarbamimidoil)-3-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 241A como material de partida: (29 mg, 0,12 mmol, 98 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 2,2 Hz, 1H), 5,97 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 241

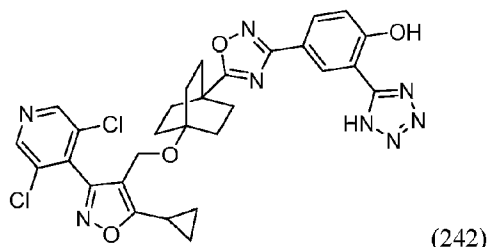
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 241B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 2H),

7,92 (d a, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,74 (d a, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 6H), 1,48-1,39 (m, 6H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 629 (M+H).

EJEMPLO 242

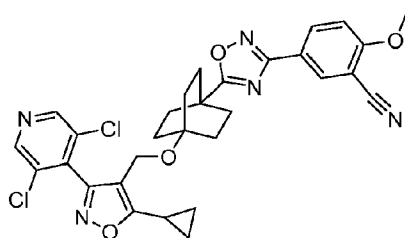
5

4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)fenol



10

ETAPA A. Producto intermedio 242A. Preparación de 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzonitrilo



15

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, usando el ejemplo 69 como material de partida: (9,1 mg, 0,015 mmol, 38 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,63 (s, 2H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,09 (dt, $J = 8,6, 3,7$ Hz, 7H), 1,63-1,53 (m, 6H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

20

ETAPA B. EJEMPLO 242

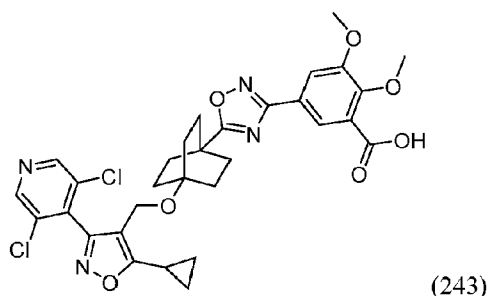
Una solución del producto intermedio 242A (9,1 mg, 0,015 mmol), azida sódica (6,0 mg, 0,092 mmol) y NH_4Cl (4,9 mg, 0,092 mmol) en NMP (0,15 ml) se agitó a 120 °C en un vial de reacción cerrado herméticamente. Después de 18 h, se añadieron más azida sódica (5,99 mg, 0,092 mmol) y NH_4Cl (4,9 mg, 0,092 mmol) y la agitación continuó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5 u C18 21,2 x 100 mm; disolvente B = 90 %/10 % de MeOH:H $_2$ O con TFA al 0,1 %, disolvente A = 10 %/90 % de MeOH:H $_2$ O con TFA al 0,1 %; Gradiente del 15 % al 100 % del disolvente B durante 10 minutos, después una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). La fracción pura se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 5,4 μ mol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 2H), 8,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 621 (M+H).

35

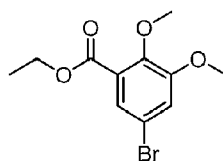
EJEMPLO 243

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dimetoxibenzoico

40



ETAPA A. Producto intermedio 243A. Preparación de 5-bromo-2,3-dimetoxibenzoato de etilo

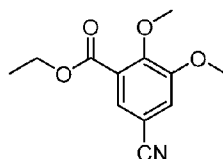


5

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 64A, usando ácido 5-bromo-2,3-dimetoxibenzoico como material de partida: (0,53 g, 1,9 mmol, 96 % de rendimiento, aceite de color amarillo). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 291 (M+H).

10

ETAPA B. Producto intermedio 243B. Preparación de 5-ciano-2,3-dimetoxibenzoato de etilo

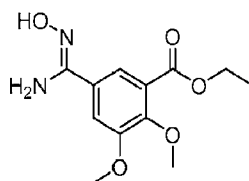


15

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando el producto intermedio 243A como material de partida: (57 mg, 0,24 mmol, 71 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 236 (M+H).

20

ETAPA C. Producto intermedio 243C. Preparación de (Z)-5-(N-hidroxycarbamidoil)-2,3-dimetoxibenzoato de etilo



25

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 243B como material de partida: (64 mg, 0,24 mmol, 99 % de rendimiento, sólido de color blanquecino). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 269 (M+H).

30 ETAPA D. EJEMPLO 243

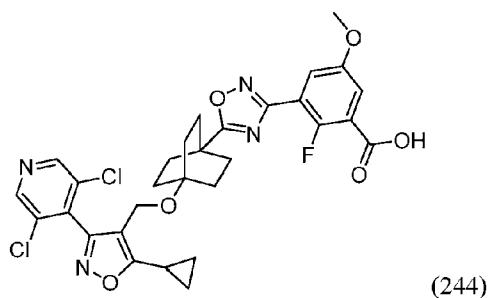
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapas C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 243C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 6H), 1,54-1,42 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 641 (M+H).

35

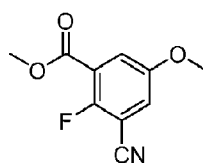
EJEMPLO 244

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzoico

40

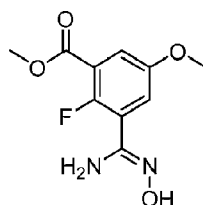


ETAPA A. Producto intermedio 244A. Preparación de 3-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando 3-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (Lu, L. *et. al.* documento WO 2016/134320) como material de partida: (74 mg, 0,35 mmol, 70 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 5,8, 3,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 244B. Preparación de (Z)-2-fluoro-3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxibenzoato de metilo



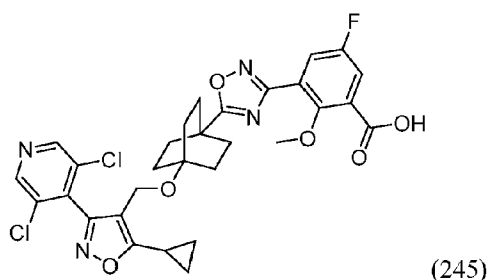
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 244A como material de partida: (67 mg, 0,28 mmol, 81 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 5,0, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 244

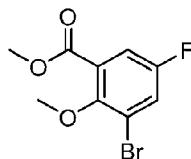
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 244B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,30 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (d a, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,15 (dt, *J* = 8,1, 3,0 Hz, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 230. MS (ESI) 629 (M+H).

EJEMPLO 245

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico

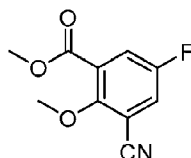


ETAPA A. Producto intermedio 245A. Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo



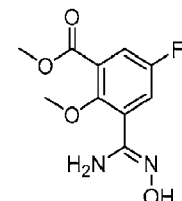
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238A, usando ácido 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoico (Xu, R., *et. al.* J. Med. Chem. 2010, 53, 7035) como material de partida: (0,16 g, 0,60 mmol, 56 % de rendimiento, aceite de color amarillo). RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,64 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 245B. Preparación de 3-ciano-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando el producto intermedio 245A como material de partida: (84 mg, 0,12 mmol, 68 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (dd, J = 7,8, 3,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 245C. Preparación de (Z)-5-fluoro-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoato de metilo



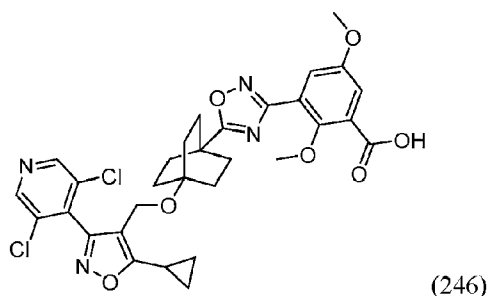
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 245B como material de partida: (88 mg, 0,36 mmol, 92 % de rendimiento, aceite de color amarillo claro). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71-9,61 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 5,84 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 245

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 245C: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 7,75 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,64 (s a, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 6H), 1,53-1,37 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 46. MS (ESI) 629 (M+H).

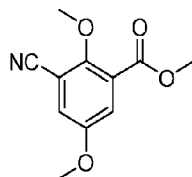
EJEMPLO 246

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,5-dimetoxibenzoico



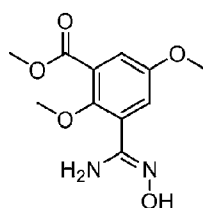
(246)

ETAPA A. Producto intermedio 246A. Preparación de 3-ciano-2,5-dimetoxibenzoato de metilo



5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando 3-bromo-2,5-dimetoxibenzoato de metilo (Miller, C. P. *et. al.* documento US 2006/0004087) como material de partida: (38 mg, 0,17 mmol, 77 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). MS (ESI) 222 (M+H).

10 ETAPA B. Producto intermedio 246B. Preparación de (Z)-3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,5-dimetoxibenzoato de metilo



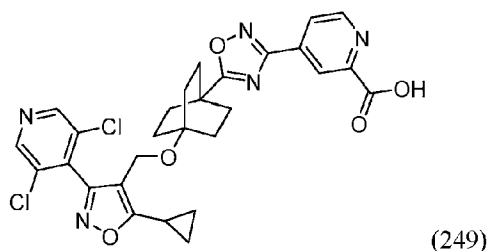
15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 246A como material de partida: (40 mg, 0,16 mmol, 94 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). MS (ESI) 255 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 246

20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 246B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,32 (d a, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 6H), 1,16 (dt, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 1,10 (d a, *J* = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 90. MS (ESI) 641 (M+H).

EJEMPLO 249

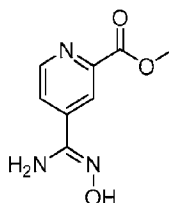
30 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



(249)

ETAPA A. Producto intermedio 249A. Preparación de (Z)-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo

35



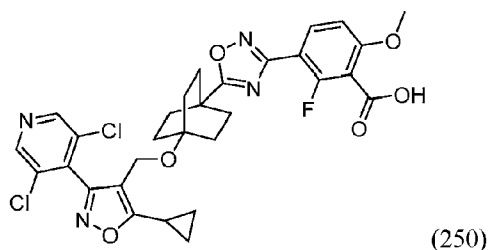
40 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 4-cianopicolinato de metilo como material de partida: (7,1 mg, 0,036 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) 196 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 249

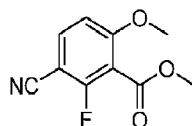
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 249A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s a, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,46 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,17 (d a, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,09 (d a, $J = 2,4$ Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 240. MS (ESI) 582 (M+H).

EJEMPLO 250

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico

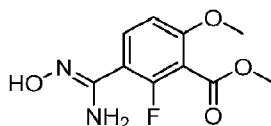


ETAPA A. Producto intermedio 250A. Preparación de 3-ciano-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo como material de partida: (56 mg, 0,27 mmol, 57 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (dd, $J = 8,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 250B. Preparación de (Z)-2-fluoro-3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-6-metoxibenzoato de metilo



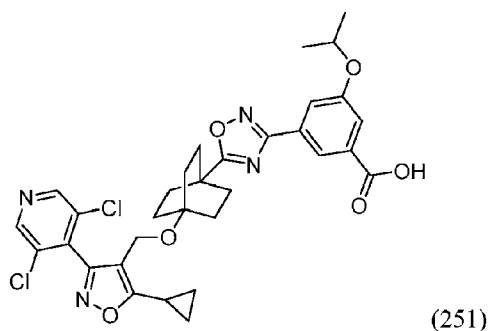
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 250A como material de partida: (63 mg, 0,26 mmol, 100 % de rendimiento, sólido de color amarillo). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 0,8$ Hz, 6H). MS (ESI) 243 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 250

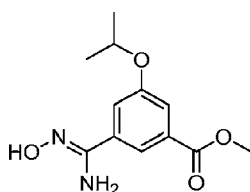
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 250B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s a, 2H), 7,89 (t a, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,07 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 6H), 1,53-1,39 (m, 6H), 1,15 (d a, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,07 (d a, $J = 2,1$ Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 730. MS (ESI) 629 (M+H).

EJEMPLO 251

Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-isopropoxibenzoico



ETAPA A. Producto intermedio 251A. Preparación de (Z)-3-(*N*'-hidroxycarbamimidóil)-5-isopropoxibenzoato de metilo



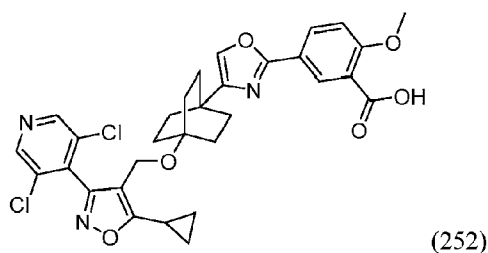
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo como material de partida: (68 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,88 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,70 (dt, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 251

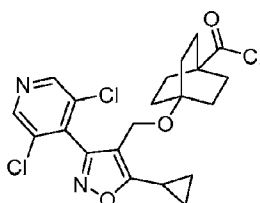
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 251A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 6H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (d a, *J* = 2,6 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 639 (M+H).

EJEMPLO 252

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-2-il)-2-metoxibenzoico

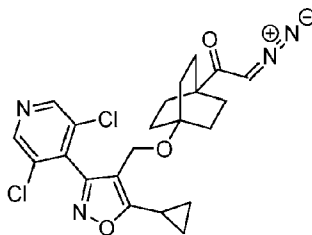


ETAPA A. Producto intermedio 252A. Preparación de cloruro de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonilo



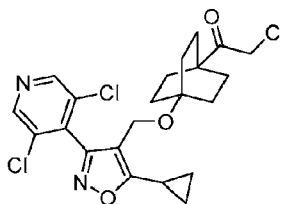
A una solución del producto intermedio 69B (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (0,50 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,030 ml, 0,34 mmol) seguido de DMF (1,7 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, el disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,23 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación. MS (ESI) 451 (M-Cl+OMe+H).

ETAPA B. Producto intermedio 252B. Preparación de 1-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-diazoetan-1-ona



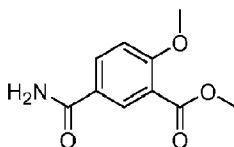
A una solución a 0 °C de óxido de calcio (28 mg, 0,50 mmol) en THF (1 ml) y MeCN (1 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (0,23 ml, 0,46 mmol) (2,0 M en hexanos). Después de agitar 20 min a 0 °C, se añadió una solución del producto intermedio 252A (100 mg, 0,23 mmol) en THF (0,10 ml) y MeCN (0,10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó a 18 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 4 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 11 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 0,17 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (s, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 6H), 1,48-1,43 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 461 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 252C. Preparación de 2-cloro-1-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etan-1-ona



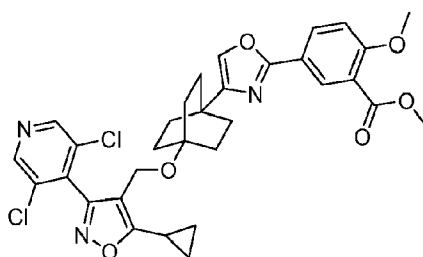
A una solución a 0 °C del producto intermedio 252B (79 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl (0,13 ml, 0,51 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, el disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 4 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 11 min; 0 % de B a 75 % de B; caudal = 18 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 0,14 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 6H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H). MS (ESI) 471 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 252D. Preparación de 5-carbamoil-2-metoxibenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A (Etapa 1 y Etapa 2), usando ácido 4-metoxi-3-(metoxicarbonil)benzoico (Casagrande, C. *et. al.* documento EP 1270558) como material de partida: (40 mg, 0,19 mmol, 62 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 252E. Preparación de 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-2-il)-2-metoxibenzoato de metilo



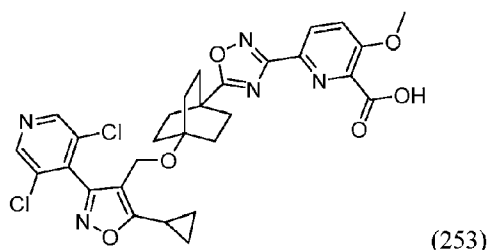
A una solución del producto intermedio 252C (10 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (0,20 ml) se le añadió el producto intermedio 252D (6,7 mg, 0,032 mmol). Después de agitar a 175 °C en un vial de reacción cerrado herméticamente durante 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5 u C18 21,2 x 100 mm, Fase móvil A: 10:90 de metanol:agua con TFA al 10-0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de metanol:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,3 mg, 0,013 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) 624 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 252

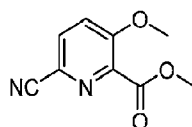
El producto intermedio 252E (8,4 mg, 0,013 mmol) se disolvió en THF (0,50 ml) y NaOH 1 M (ac.) (0,50 ml) y se agitó a 50 °C. Después de 6,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 4,7 µmol, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 6H), 1,47-1,35 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 86. MS (ESI) 610 (M+H).

EJEMPLO 253

Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico

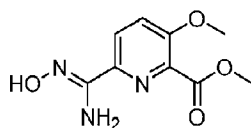


ETAPA A. Producto intermedio 253A. Preparación de 6-ciano-3-metoxipicolinato de metilo



A una solución purgada de 6-bromo-3-metoxipicolinato de metilo (50 mg, 0,20 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió cianuro de cinc (48 mg, 0,41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 10 µmol). Después de agitar a 65 °C durante 22 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 11 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 30 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 0,17 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 253B. Preparación de (Z)-6-(N-hidroxicarbamimidol)-3-metoxipicolinato de metilo



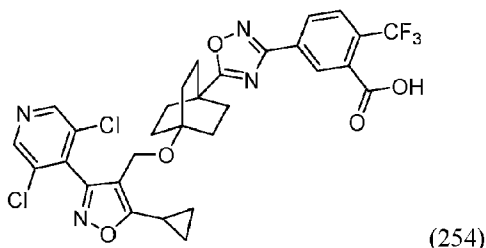
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 253A como material de partida: (23 mg, 0,10 mmol, 61 % de rendimiento, sólido de color amarillo). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 253

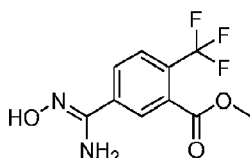
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 253B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,57 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,90-3,77 (m, 3H), 2,32 (dd a, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 2,00 (s a, 6H), 1,48 (s a, 6H), 1,17 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 740. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 254

Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzoico



ETAPA A. Producto intermedio 254A. Preparación de (Z)-5-(N'-hidroxicarbamimidóil)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



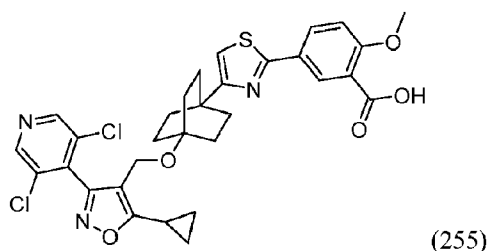
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 5-ciano-2-(trifluorometil)benzoato de metilo como material de partida: (69 mg, 0,26 mmol, 100 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 254

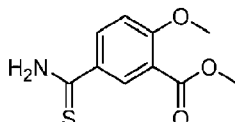
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 254A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,51-1,41 (m, 6H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2000. MS (ESI) 649 (M+H).

EJEMPLO 255

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-2-il)-2-metoxibenzoico



ETAPA A. Producto intermedio 255A. Preparación de 5-carbamotioil-2-metoxibenzoato de metilo



5

Se añadió dietilfosforoditioato (0,21 ml, 1,3 mmol) a una solución de 5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,1 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C. Después de 17 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,55 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

10

15 ETAPA B. EJEMPLO 255

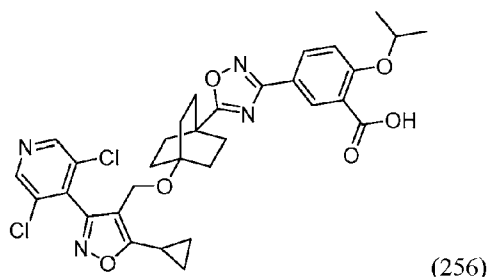
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 252, sustituyendo el producto intermedio 255A donde sea apropiado: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,99-7,80 (m, 1H), 7,16 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (s a, 1H), 1,85-1,77 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,04 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 626 (M+H).

20

EJEMPLO 256

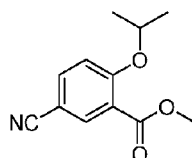
Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-isopropoxibenzoico

25



ETAPA A. Producto intermedio 256A. Preparación de 5-ciano-2-isopropoxibenzoato de metilo

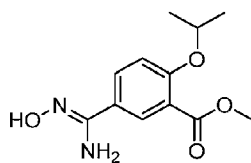
30



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 238B, usando 5-bromo-2-isopropoxibenzoato de metilo como material de partida: (65 mg, 0,30 mmol, 54 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). MS (ESI) 220 (M+H).

35

ETAPA B. Producto intermedio 256B. Preparación (Z)-5-(N'-hidroxicarbamidoil)-2-isopropoxibenzoato de metilo



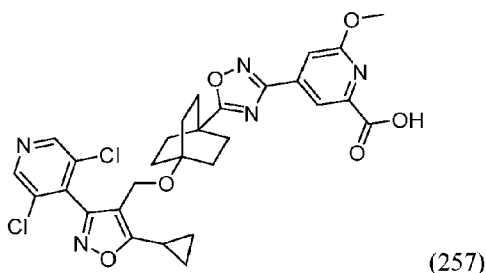
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 256A como material de partida: (67 mg, 0,27 mmol, 94 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,68 (dt, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 256

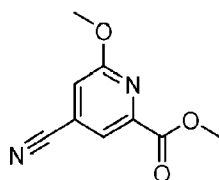
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 256B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 4,73 (dt, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,27 (s a, 1H), 2,03-1,93 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 260. MS (ESI) 639 (M+H).

EJEMPLO 257

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico

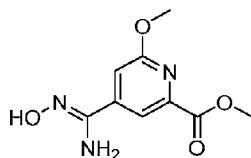


ETAPA A. Producto intermedio 257A. Preparación de 4-ciano-6-metoxipicolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, usando ácido 2-metoxi-6-(metoxicarbonil)isonicotínico (Bilcer, G. M. *et al.*, documento WO 2012/054510) como material de partida: (90 mg, 0,47 mmol, 76 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 257B. Preparación de (Z)-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)-6-metoxipicolinato de metilo



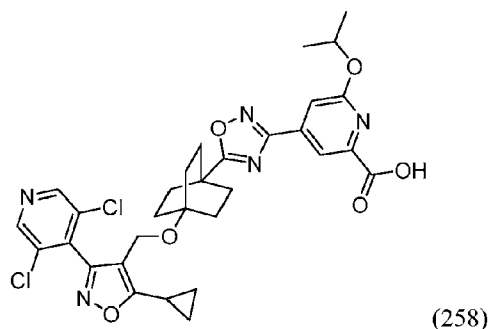
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 257A como material de partida: (81 mg, 0,36 mmol, 79 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 257

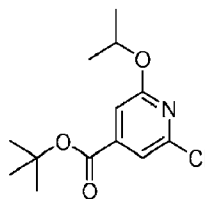
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 257B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 79. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 258

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico

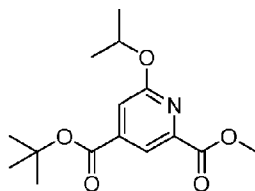


ETAPA A. Producto intermedio 258A. Preparación de 2-cloro-6-isopropoxiisonicotinato de *tert*-butilo



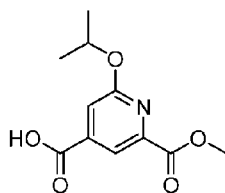
A una solución de ácido 2-cloro-6-isopropoxiisonicotínico (1,1 g, 5,0 mmol) (Bolli, M. *et. al.* documento WO 2008/029371) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,7 ml, 11 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió DMAP (0,61 g, 5,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se diluyó agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 5 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,46 g, 1,7 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). MS (ESI) 272 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 258B. Preparación de 6-isopropoxipiridin-2,4-dicarboxilato de 4-(*tert*-butil) 2-metilo



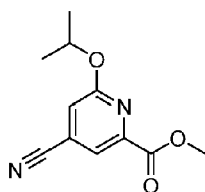
A una solución del producto intermedio 258A (0,33 g, 1,2 mmol) y TEA (0,56 ml, 4,0 mmol) en DMSO (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (0,030 g, 0,13 mmol) seguido de dppf (0,075 g, 0,13 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de monóxido de carbono (101,325 Kpa (1 atm), balón) a 80 °C durante 9 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para eliminar el MeOH. El residuo que contenía DMSO se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 10 min; 0 % de B a 15 % de B; caudal = 35 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 1,0 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (ESI) 296 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 258C. Preparación de ácido 2-isopropoxi-6-(metoxycarbonil)isonicotínico



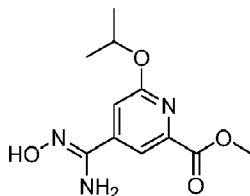
Se añadió TFA (2,8 ml, 36 mmol) al producto intermedio 258B (0,30 g, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El TFA se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,96 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,88 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,34 (dt, *J* = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). MS (ESI) 240 (M+H).

10 ETAPA D. Producto intermedio 258D. Preparación de 4-ciano-6-isopropoxipicolinato de metilo



15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, usando el producto intermedio 258C como material de partida: (0,18 g, 0,83 mmol, 88 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,33 (dt, *J* = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). MS (ESI) 221 (M+H).

20 ETAPA E. Producto intermedio 258E. Preparación de (Z)-4-(*N*'-hidroxicarbamidoil)-6-isopropoxipicolinato de metilo



25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 258D como material de partida: (74 mg, 0,29 mmol, 35 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,40-5,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

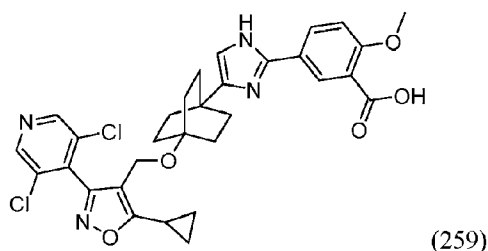
ETAPA F. EJEMPLO 258

30 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 257B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,54-13,26 (s a, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,40 (quint., *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (dt, *J* = 8,3, 3,0 Hz, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 8. MS (ESI) 640 (M+H).

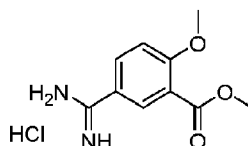
35 EJEMPLO 259

Ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxibenzoico

40



ETAPA A. Producto intermedio 259A. Preparación de 5-carbamimidoil-2-metoxibenzoato de metilo, HCl



5

10

Etapa 1: A una solución a 0 °C de 5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (250 mg, 1,3 mmol) en MeOH (0,14 ml), agua (0,029 ml) y éter dietílico (0,16 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,095 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó. Después de 18 h, el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, la torta de filtro se lavó con éter dietílico y el producto se secó al vacío a 50 °C durante 1 h para producir un sólido en bruto de color blanco que se recogió en la etapa siguiente.

15

Etapa 2: El producto de la etapa 1 anterior se suspendió en MeOH (1 ml), después se añadió amoníaco (0,24 ml, 1,7 mmol) (7 M en MeOH) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, el disolvente se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 1,1 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40-8,94 (m, 4H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). MS (ESI) 209 (M+H).

20

ETAPA B. EJEMPLO 259

25

Etapa 1: A una solución del producto intermedio 259A (5,2 mg, 0,021 mmol) y bicarbonato de potasio (4,3 mg, 0,043 mmol) en THF (0,10 ml) y agua (0,10 ml) se le añadió el producto intermedio 252C (10 mg, 0,021 mmol). Después de agitar a 65 °C en un vial de reacción cerrado herméticamente durante 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se recogió en la etapa siguiente.

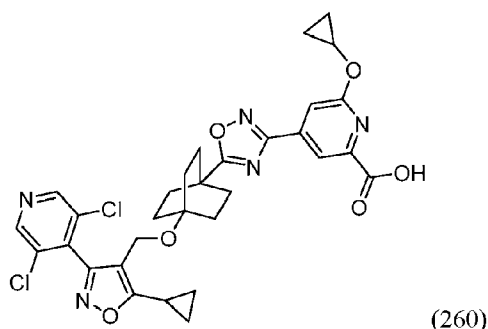
30

Etapa 2: El producto de la etapa 1 anterior se disolvió en THF (0,50 ml) y NaOH 1 M (ac.) (0,50 ml). Después de agitar a 65 °C durante 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 5 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % de B, 18-58 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, 7,1 µmol, 33 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 6H), 1,48-1,35 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-0,97 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 5500. MS (ESI) 609 (M+H).

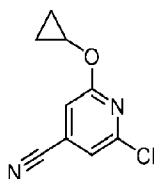
40

EJEMPLO 260

Ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico



ETAPA A. Producto intermedio 260A. Preparación de 2-cloro-6-ciclopropoxiisonicotinonitrilo



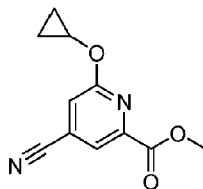
5

Se añadió hidruro sódico (0,17 g, 4,3 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) lentamente a una solución a temperatura ambiente de ciclopropanol (0,18 ml, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió 2,6-dicloroisonicotinonitrilo (0,50 g, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Después de refrigerar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl (ac.) 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 13 min; 0 % de B a 25 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 1,8 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,24 (tt, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 0,87-0,78 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 2H). MS (ESI) 195 (M+H).

10

15

ETAPA B. Producto intermedio 260B. Preparación de 4-ciano-6-ciclopropoxipicolinato de metilo

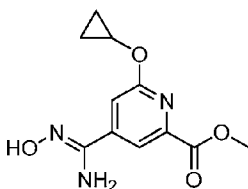


20

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258B, usando el producto intermedio 260A como material de partida: (0,21 g, 0,96 mmol, 53 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,34 (tt, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H). MS (ESI) 219 (M+H).

25

ETAPA C. Producto intermedio 260C. Preparación de (Z)-6-ciclopropoxi-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo



30

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 260B como material de partida: (0,22 mg, 0,86 mmol, 91 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 2H). MS (ESI) 252 (M+H).

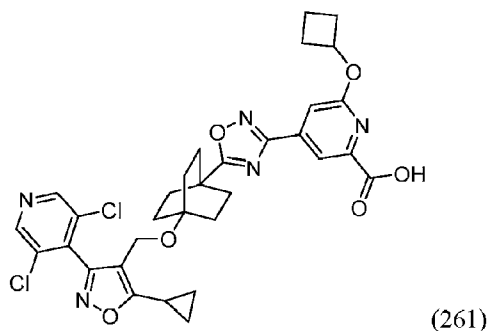
35

ETAPA D. EJEMPLO 260

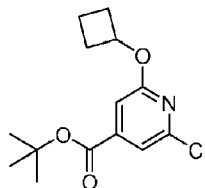
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 260C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 6H), 1,19-1,14 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H), 0,81 (d a, J = 6,1 Hz, 2H), 0,72 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 39. MS (ESI) 638 (M+H).

EJEMPLO 261

Ácido 6-ciclobutoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico

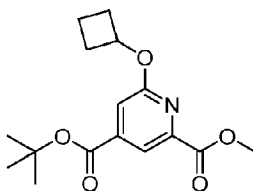


ETAPA A. Producto intermedio 261A. Preparación de 2-cloro-6-ciclobutoxiisonicotinato de *tert*-butilo



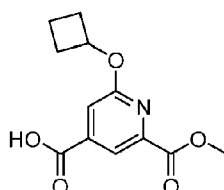
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258A, usando ácido 2-cloro-6-ciclobutoxiisonicotínico (Bolli, M. H., *et. al.* Eur. J. Med. Chem. 2016, 115, 326) como material de partida: (0,33 mg, 1,2 mmol, 82 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 7,8, 6,9 Hz, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,54 (s, 9H). MS (ESI) 284 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 261B. Preparación de 6-ciclobutoxipiridin-2,4-dicarboxilato de 4-(*tert*-butil) 2-metilo



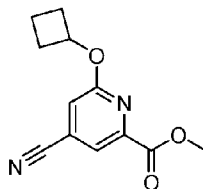
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258B, usando el producto intermedio 261A como material de partida: (0,28 mg, 0,91 mmol, 78 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,08 (ddd, J = 9,8, 7,8, 2,5 Hz, 2H), 1,80 (d a, J = 9,9 Hz, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,56 (s, 9H). MS (ESI) 308 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 261C. Preparación de ácido 2-ciclobutoxi-6-(metoxicarbonil)isonicotínico



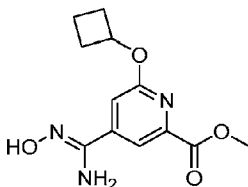
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258C, usando el producto intermedio 261B como material de partida: (0,27 mg, 1,1 mmol, 119 % de rendimiento, sólido de color blanquecino en bruto que contiene TFA). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,26-13,31 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,19 (quint., *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H). MS (ESI) 252 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 261D. Preparación de 4-ciano-6-ciclobutoxipicolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A, usando el producto intermedio 261C como material de partida: (0,11 g, 0,48 mmol, 51 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,17 (quint., *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,80 (c, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H). MS (ESI) 233 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 261E. Preparación de (Z)-6-ciclobutoxi-4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo



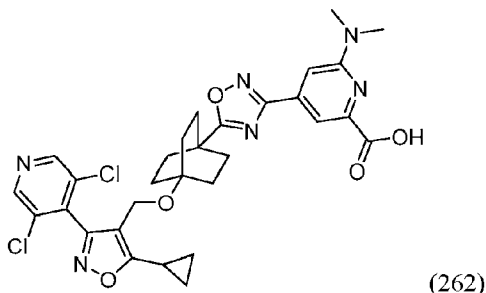
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 261D como material de partida: (0,12 g, 0,46 mmol, 96 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,17 (quint., *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H). MS (ESI) 266 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 261

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 261E: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,26 (quint., *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,44 (d a, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,80 (d a, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,07 (d a, *J* = 2,5 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 36. MS (ESI) 652 (M+H).

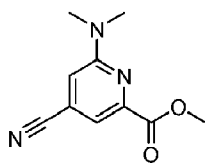
EJEMPLO 262

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(dimetilamino)picolínico



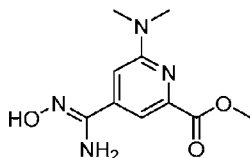
(262)

ETAPA A. Producto intermedio 262A. Preparación de 4-ciano-6-(dimetilamino)picolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258B, usando 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotinonitrilo (Fruttardo, F. *et. al.* documento WO 2014/135617) como material de partida: (28 mg, 0,14 mmol, 66 % de rendimiento, sólido de color amarillo). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48-7,40 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (s, 6H). MS (ESI) 206 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 262B. Preparación de (Z)-6-(dimetilamino)-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolinato de metilo



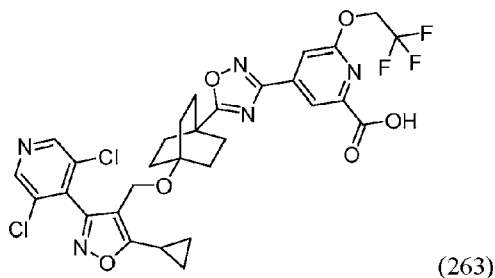
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 262A como material de partida: (30 mg, 0,12 mmol, 91 % de rendimiento, sólido de color amarillo). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,09 (s, 6H). MS (ESI) 239 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 262

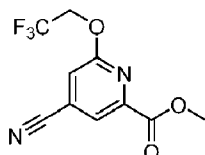
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 262B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 6H), 1,15 (d a, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,08 (d a, *J* = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 53. MS (ESI) 625 (M+H).

EJEMPLO 263

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico

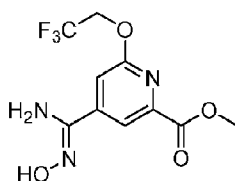


ETAPA A. Producto intermedio 263A. Preparación de 4-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258B, usando 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotinonitrilo (Arvela, R. *et. al.* documento WO 2012/152983) como material de partida: (0,19 g, 0,74 mmol, 64 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,90 (c, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 263B. Preparación de (Z)-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de metilo



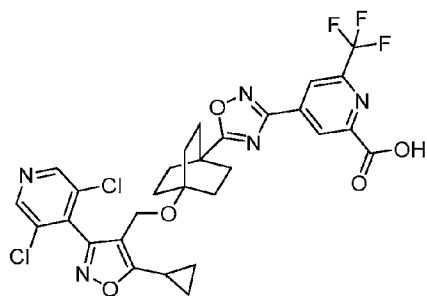
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 263A como material de partida: (69 mg, 0,24 mmol, 32 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,06 (c, J = 9,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H). MS (ESI) 294 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 263

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 263B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,13 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,51-1,41 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 95. MS (ESI) 680 (M+H).

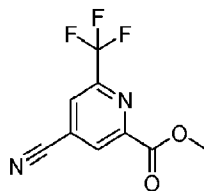
15 EJEMPLO 264

Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)picolínico



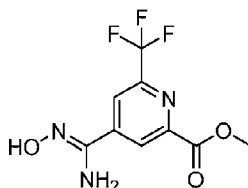
(264)

ETAPA A. Producto intermedio 264A. Preparación de 4-ciano-6-(trifluorometil)picolinato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 258B, usando 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Rodgers, J.D. *et. al.* documento WO 2012/068450) como material de partida: (10 mg, 0,045 mmol, 42 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,08 (s, 3H). MS (ESI) 231 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 264B. Preparación de (Z)-4-(N'-hidroxicarbamidoil)-6-(trifluorometil)picolinato de metilo



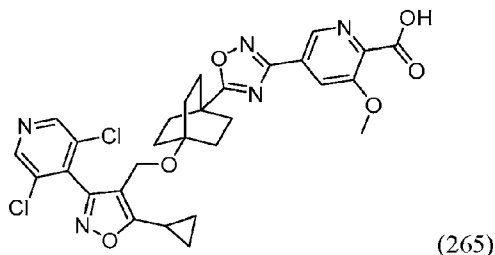
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 264A como material de partida: (6,0 mg, 0,023 mmol, 51 % de rendimiento, sólido de color blanco). MS (ESI) 264 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 264

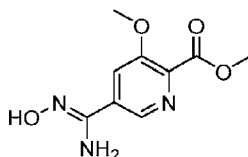
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 264B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 6H), 1,49-1,41 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 650 (M+H).

EJEMPLO 265

- 10 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico



- 15 ETAPA A. Producto intermedio 265A. Preparación de (Z)-5-(N'-hidroxicarbamidoil)-3-metoxipicolinato de metilo



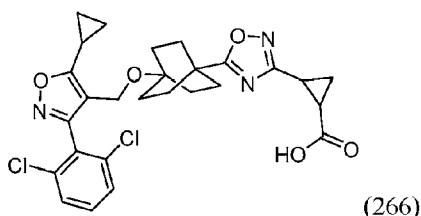
- 20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 5-ciano-3-metoxipicolinato de metilo como material de partida: (15 mg, 0,065 mmol, 100 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 4,84 (d a, J = 1,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 265

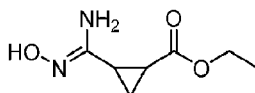
- 25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 265A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,79 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 266

35 Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 266A. Preparación de (Z)-2-(N'-hidroxicarbamidoil)ciclopropan-1-carboxilato de etilo



40 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando 2-cianociclopropan-1-carboxilato de etilo como material de partida: (230 mg, 1,4 mmol, 95 % de rendimiento, aceite transparente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 5,43 (s a, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,30-

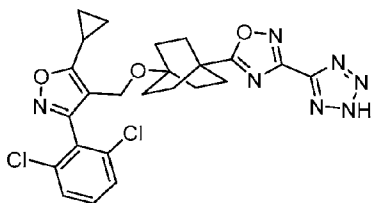
1,23 (m, 1H), 1,23-1,16 (m, 3H), 1,15-1,09 (m, 1H). MS (ESI) m/z 173 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 266

- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 266A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 7H), 1,49-1,39 (m, 7H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 720. MS (ESI) 544 (M+H).

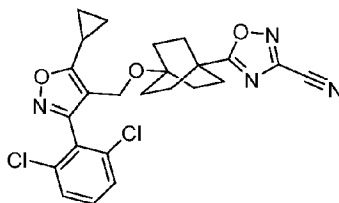
10 EJEMPLO 267

5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol



(267)

- 15 ETAPA A. Producto intermedio 267A. Preparación de 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonitrilo



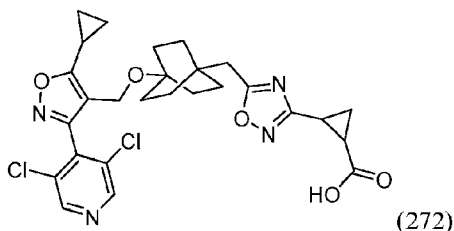
- 20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 20A (Etapa 3), sustituyendo el ejemplo 74 donde sea apropiado: (9,6 mg, 0,020 mmol, 59 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64-7,61 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 6H), 1,51-1,45 (m, 6H), 1,16-1,10 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 2H). MS (ESI) 485 (M+H).

25 ETAPA B. EJEMPLO 267

- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 66 (Etapa B), sustituyendo el producto intermedio 267A donde sea apropiado: (4,3 mg, 8,1 μmol , 56 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71-7,62 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,32 (ddd, J = 13,2, 8,3, 5,2 Hz, 1H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 4400. MS (ESI) 528 (M+H).

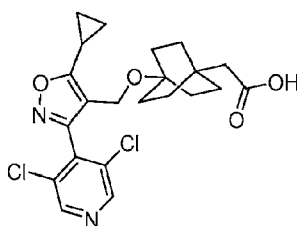
EJEMPLO 272

- 35 Ácido 2-(5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico



(272)

- 40 ETAPA A. Producto intermedio 272A. Preparación de ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acético



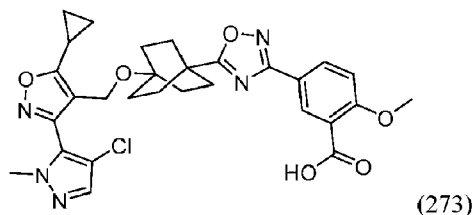
Una mezcla del producto intermedio 69B (30 mg, 0,069 mmol) en cloruro de tionilo (5,0 μ l, 0,069 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,6 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano (0,041 ml, 0,082 mmol) (0,5 M en hexanos). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. A esta mezcla se le añadió trifluoroacetato de plata (23 mg, 0,10 mmol), TEA (0,019 ml, 0,14 mmol) y H₂O (0,06 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 h y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,069 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) 451 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 272

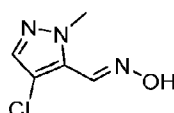
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 266A y el producto intermedio 272A: RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,67 (s, 2H), 4,26-4,19 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 6H), 1,47-1,39 (m, 6H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 4H). EC₅₀ (nM) = 400. MS (ESI) 559 (M+H).

EJEMPLO 273

Ácido 5-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico

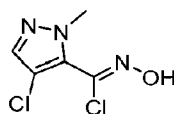


ETAPA A. Producto intermedio 273A. Preparación de (E)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima



Se añadió NaOH (ac.) 3 M (1,3 ml, 3,8 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de clorhidrato de hidroxilamina (260 mg, 3,8 mmol) en agua (0,2 ml) a 0 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (500 mg, 3,5 mmol) en EtOH (4 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, el EtOH se concentró y el resto de la capa acuosa se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 3,5 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) 160 (M+H).

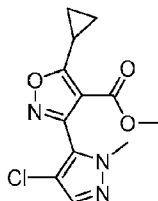
ETAPA B. Producto intermedio 273B. Preparación de cloruro de (Z)-4-cloro-N-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carbimidoilo



El producto intermedio 273A (530 mg, 3,3 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml) y se calentó a 40 °C. NCS (532 mg, 4,0 mmol) disuelto en DMF (2 ml) se añadió en porciones durante un periodo de 10 min. La reacción se agitó a 40 °C durante 48 h, después a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min;

0 % de B a 40 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 2,2 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) 192 (M+H).

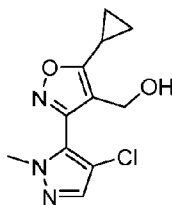
- 5 ETAPA C. Producto intermedio 273C. Preparación de 3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de metilo



- 10 A 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (0,27 ml, 2,2 mmol) se le añadió TEA (0,62 ml, 4,4 mmol) y la solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. A esta solución se le añadió el producto intermedio 273B (430 mg, 2,2 mmol) disuelto en EtOH (1 ml) durante 10 min (la solución transparente se convirtió en una suspensión de color blanco amarillento durante la adición). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 40 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (320 mg, 1,1 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,52 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 3H), 2,91 (s, 1H), 1,43-1,38 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H). (ESI) 282 (M+H).
- 15
- 20

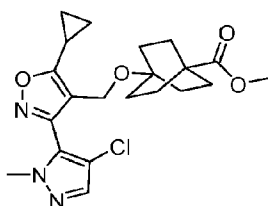
ETAPA D. Producto intermedio 273D. Preparación de (3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol

25



- 30 El producto intermedio 273C (220 mg, 0,78 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió DIBAL-H (2,0 ml, 2,0 mmol) (solución 1 M en DCM) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de -5 °C (aprox. un periodo de adición de 15 minutos). Después de agitar otros 15 min, la reacción se interrumpió con EtOAc (0,5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (2 ml) y solución (ac.) sat. de sal de Rochelle (2 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = DCM, B = MeOH; grad. de 10 min; 0 % de B a 10 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (190 mg, 0,73 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,49 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).
- 35

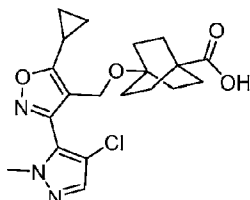
- 40 ETAPA E. Producto intermedio 273E. Preparación de 4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



- 45 A una solución del producto intermedio 273D (180 mg, 0,71 mmol) y el producto intermedio 4A (210 mg, 0,71 mmol) en DCE (0,70 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de plata (220 mg, 0,85 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,23 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B

= EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (180 mg, 0,43 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,44-7,40 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (tt, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 6H), 1,55-1,48 (m, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 273F. Preparación de ácido 4-((3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



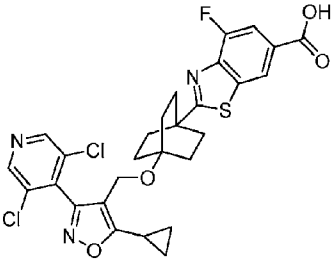
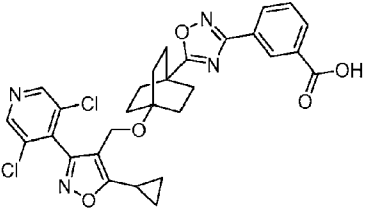
Una mezcla del producto intermedio 273E (180 mg, 0,43 mmol) y NaOH (ac.) 1 M (4,3 ml, 4,3 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. Los disolventes orgánicos se concentraron y la fase acuosa restante se acidificó con HCl (ac.) 1 M (5 ml). El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 0,42 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) 406 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 273

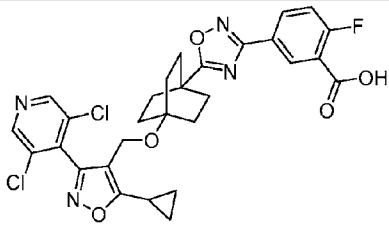
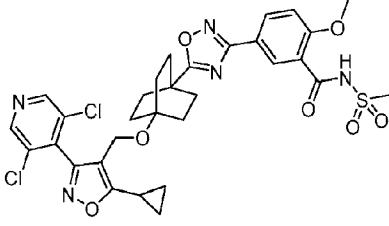
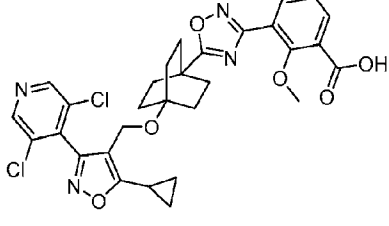
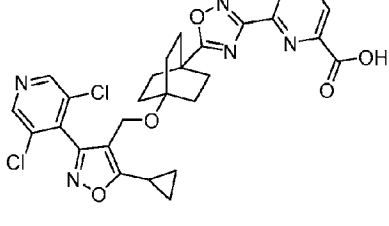
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 69B y el producto intermedio 273F: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96-7,90 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 6H), 1,68-1,55 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H). EC₅₀ (nM) = 3300. MS (ESI) 580 (M+H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 5 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

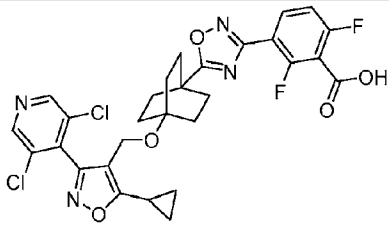
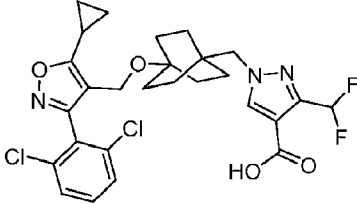
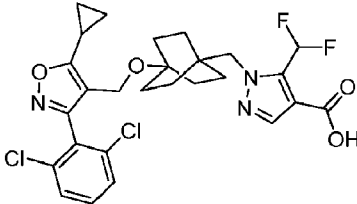
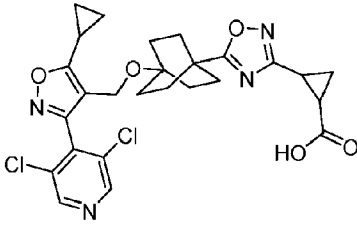
Tabla 5

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
231	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 6H), 1,51-1,43 (m, 6H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 53. MS (ESI) 588 (M+H).	Ej. 16
232	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s a, 2H), 8,49 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20-8,04 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 64

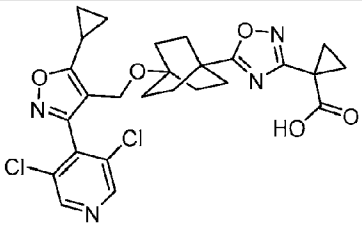
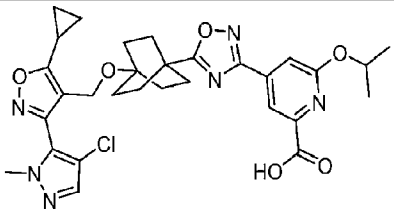
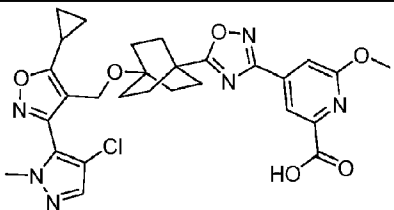
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
233	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,39 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd a, J = 5,4, 3,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 6H), 1,63-1,43 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,10-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 92. MS (ESI) 599 (M+H).	Ej. 64
236	 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,18-7,96 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,54-1,42 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 26. MS (ESI) 688 (M+H).	Ej. 3
237	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,34-12,97 (s a, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 6H), 1,55-1,41 (m, 6H), 1,16 (dt, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 27. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 64
247	 Ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,23-8,09 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 6H), 1,52-1,43 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 580. MS (ESI) 582 (M+H).	Ej. 64

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
248	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s a, 2H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,15 (t a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1100. MS (ESI) 617 (M+H).	Ej. 64
268	 Ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,36-7,00 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,35 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,13-1,08 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H). CE₅₀ (nM) = 460. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 76
269	 Ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (s, 1H), 7,67-7,40 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,44 (d a, J = 7,4 Hz, 6H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ (nM) = 700. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 76
270	 Ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 6H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,41 (s a, 6H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 545 (M+H).	Ej. 64

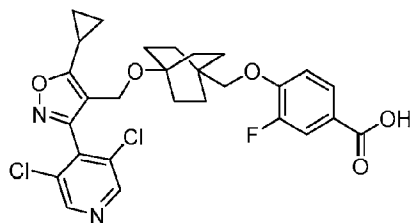
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
271	 Ácido 1-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 6H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 6H), 1,29 (d a, J = 3,1 Hz, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ (nM) = 1100. MS (ESI) 545 (M+H).	Ej. 64
274	 Ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 6H), 1,62-1,55 (m, 6H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,89-0,89 (m, 1H). CE₅₀ (nM) = 890. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 64
275	 Ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,30 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 2,13-2,01 (m, 6H), 1,70-1,59 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ (nM) = 2500. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 64

EJEMPLO 276

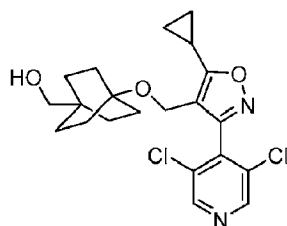
Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-fluorobenzoico

5



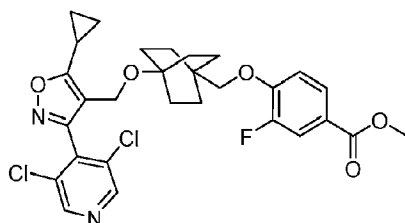
ETAPA A. Producto intermedio 276A. Preparación de (4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol

10



El compuesto del título se preparó según los métodos combinados descritos para la síntesis del producto intermedio 16A y el producto intermedio 104A, sustituyendo (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol donde sea apropiado: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,62 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,24 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 12H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 423,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 276B. Preparación de 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-fluorobenzoato de metilo



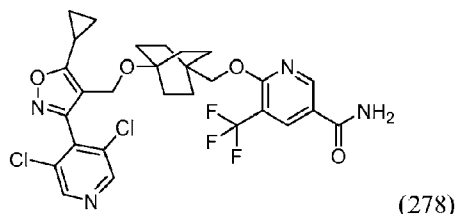
El producto intermedio 276A (34 mg, 0,080 mmol), 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (11 mg, 0,067 mmol), Ph_3P (17 mg, 0,064 mmol) y (*E*)-diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,013 ml, 0,064 mmol) se disolvieron en THF (0,5 ml) y se agitaron a 100 °C en un vial cerrado herméticamente. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a t_a y el disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,042 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. MS (ESI) 575,0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 276

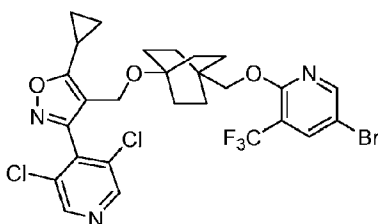
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104 (Etapas C), usando el producto intermedio 276B como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 2H), 7,96-7,48 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,50 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 561 (M+H).

EJEMPLO 278

6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotinamida

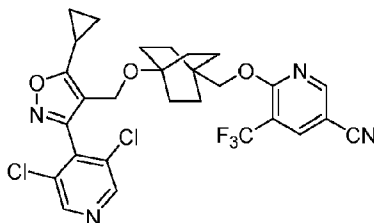


ETAPA A. Producto intermedio 278A. Preparación de 4-(((4-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,61 (s, 2H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,18-2,00 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 6H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 2H). MS (ESI) 645,9 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 278B. Preparación de 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo



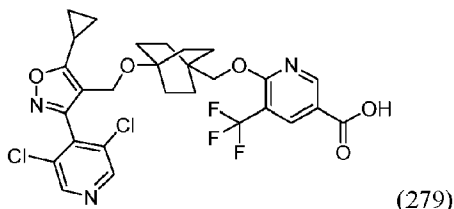
Un recipiente de reacción a presión que contenía el producto intermedio 278A (42 mg, 0,065 mmol), Xantphos (7,5 mg, 0,013 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0,013 mmol) y cianuro de cinc (7,6 mg, 0,065 mmol) se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió DMF anhidra (0,5 ml) y el vial se tapó y la mezcla se agitó a 70 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 30 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,034 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. MS (ESI) 593,1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 278

El producto intermedio 278B (20 mg, 0,034 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió NaOH (ac.) 5 M (0,1 ml, 0,5 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se acidificó con HCl (ac.) 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 53-76 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 39 % de rendimiento): RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91-8,85 (m, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,40-1,29 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 620. MS (ESI) 611 (M+H).

EJEMPLO 279

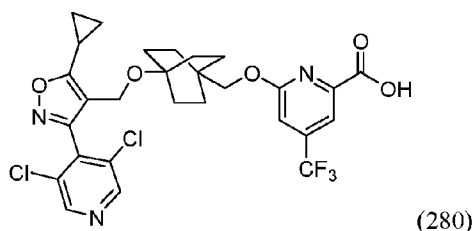
Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico



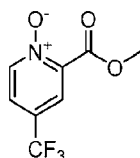
El compuesto del título se aisló durante la purificación del ejemplo 278 (Etapa C): (7,6 mg, 36 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 6H), 1,38-1,3 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 190. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 280

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)picolínico

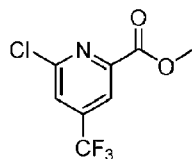


ETAPA A. Producto intermedio 280A. Preparación de 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)-4-(trifluorometil)piridina



Una solución de 4-(trifluorometil)picolinato de etilo (300 mg, 1,4 mmol), peróxido de hidrógeno de urea (260 mg, 2,7 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,39 ml, 2,7 mmol) en DCM (6 ml) se agitó a ta durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 1,3 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) 235,9 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 280B. Preparación de 6-cloro-4-(trifluorometil)picolinato de metilo



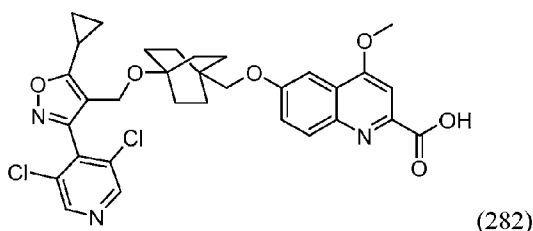
Una suspensión del producto intermedio 280A (300 mg, 1,3 mmol) en oxiclورو de fósforo (3 ml, 32 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en hielo, se basificó con hidróxido de amonio conc. y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 30 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 0,70 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,52 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 280

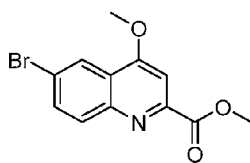
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104, haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 280B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 3H), 1,09-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 612 (M+H).

EJEMPLO 282

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico

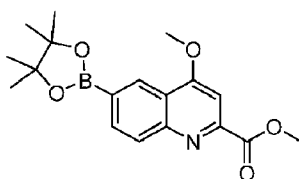


ETAPA A. Producto intermedio 282A. Preparación de 6-bromo-4-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo

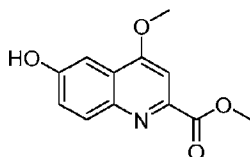


A una solución en agitación de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (0,6 g, 2,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yodometano (0,20 ml, 3,2 mmol) y K_2CO_3 (0,44 g, 3,2 mmol). La reacción se agitó 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 1,8 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

ETAPA B. Producto intermedio 282B. Preparación de 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla en agitación del producto intermedio 282A (530 mg, 1,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (590 mg, 2,3 mmol) y acetato potásico (530 mg, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla se le añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (290 mg, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 0,77 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. ETAPA C. Producto intermedio 282C. Preparación de 6-hidroxi-4-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



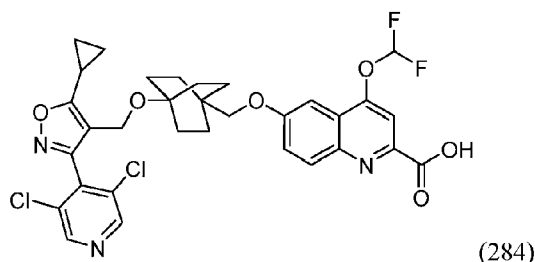
Se añadieron NaOH (ac.) 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol), seguido de H_2O_2 (ac.) al 30 % (0,24 ml, 2,4 mmol) a una solución en agitación a 0 °C del producto intermedio 282B (270 mg, 0,77 mmol) en THF (4 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con Na_2SO_3 (ac.) al 10 % y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,65 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

ETAPA D. EJEMPLO 282

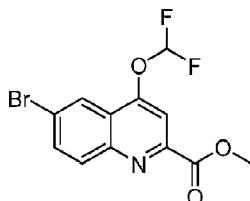
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 282C: RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,80 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 60. MS (ESI) 624 (M+H).

EJEMPLO 284

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 284A. Preparación de 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo

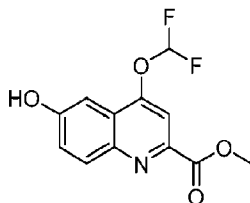


5

A una solución en agitación de Cs_2CO_3 (980 mg, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (280 mg, 1,0 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (460 mg, 3,0 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua (25 ml). La suspensión resultante se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 5 ml). El producto sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 0,81 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8,38 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,02 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,20, 9,24 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,10 Hz, 1H), 6,61-7,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H). MS (ESI) 333,9 (M+H).

15

ETAPA B. Producto intermedio 284B. Preparación de 6-hidroxi-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 282C (Etapas B y C), usando el producto intermedio 284A como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) δ 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,10 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,20, 9,20 Hz, 1H), 6,61-7,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H). MS (ESI) 269,9 (M+H).

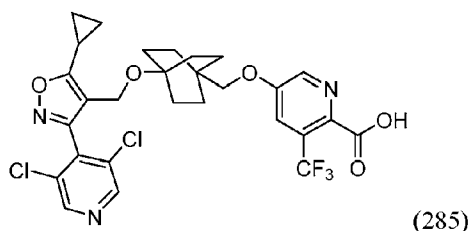
25 ETAPA C. EJEMPLO 284

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 284B: RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (s, 2H), 8,07 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (t, J = 70 Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,29 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 8. MS (ESI) 660 (M+H).

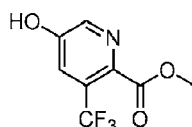
30

EJEMPLO 285

35 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)picolínico



ETAPA A. Producto intermedio 285A. Preparación de 5-hidroxi-3-(trifluorometil)picolinato de metilo



5

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 282C (Etapas B y C), usando 5-bromo-3-(trifluorometil)picolinato de metilo como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H). MS (ESI) 221,9 (M+H).

10

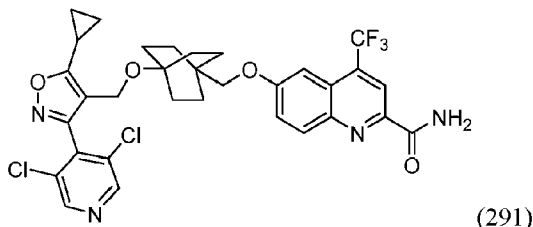
ETAPA B. EJEMPLO 285

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 285A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84-8,77 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 6H), 1,41-1,28 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 612 (M+H).

15

EJEMPLO 291

20 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida



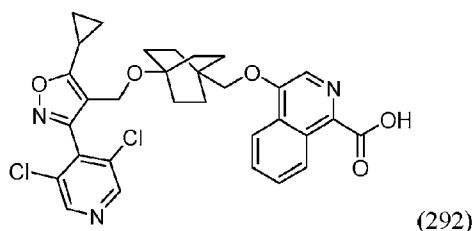
25 A una solución del ejemplo 105 (40 mg, 0,060 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6 trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido (0,071 ml, 0,24 mmol) y base de Hunig (0,042 ml, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió cloruro de amonio (13 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 50-75 % de B durante 25 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título: (29 mg, 0,043 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 230. MS (ESI) 661 (M+H).

30

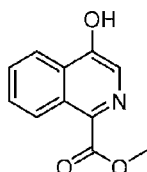
35

EJEMPLO 292

40 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 292A. Preparación de 4-hidroxiisoquinolin-1-carboxilato de metilo



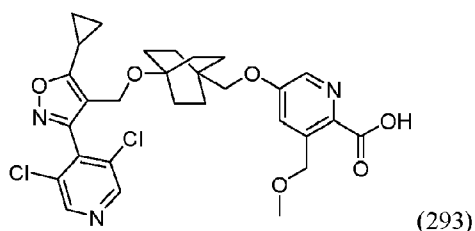
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 282C (Etapas B y C), usando bromoisoquinolin-1-carboxilato de metilo como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51-11,23 (m, 1H), 8,78-8,61 (m, 1H), 8,32-8,19 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84-7,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 204,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 292

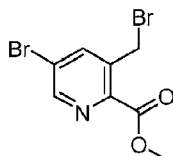
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 292A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80-8,73 (m, 2H), 8,20 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,05-8,05 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 9. MS (ESI) 594 (M+H).

EJEMPLO 293

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(metoximetil)picolínico

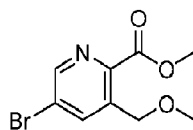


ETAPA A. Producto intermedio 293A. Preparación de 5-bromo-3-(bromometil)picolinato de metilo



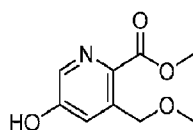
Una mezcla de 5-bromo-3-metilpicolinato de metilo (450 mg, 2,0 mmol), NBS (350 mg, 2,0 mmol) y AIBN (32 mg, 0,20 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se filtró y el sólido se lavó sobre tetracloruro de carbono. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (ac.) sat., salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 1,3 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. MS (ESI) 307,8 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 293B. Preparación de 5-bromo-3-(metoximetil)picolinato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 293A (380 mg, 1,2 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió metóxido
 5 sódico (2,7 ml, 1,4 mmol) (0,5 M en MeOH). La reacción se agitó 20 min. La reacción se concentró y el residuo se
 disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en
 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc;
 grad. de 15 min; 0 % de B a 80 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y
 se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 0,52 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de
 10 una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H),
 4,86 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). MS (ESI) 259,9 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 293C. Preparación de 5-hidroxi-3-(metoximetil)picolinato de metilo



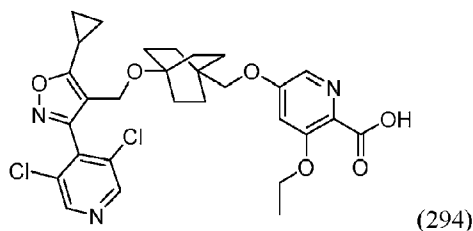
15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 282C (Etapas
 B y C), usando el producto intermedio 293B como material de partida: RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,50
 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). MS (ESI) 197,9 (M+H).

20 ETAPA D. EJEMPLO 293

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C),
 haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 293C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76
 (s, 2H), 8,20-8,12 (m, 1H), 7,41 (s a, 1H), 4,70 (s a, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,83-3,61 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,31-2,20 (m,
 25 1H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,36-1,27 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI)
 588 (M+H).

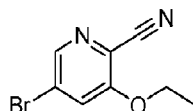
EJEMPLO 294

30 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico



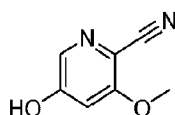
ETAPA A. Producto intermedio 294A. Preparación de 5-bromo-3-etoxipicolinonitrilo

35



A una suspensión de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (1,0 g, 4,4 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió etóxido sódico
 (1,6 ml, 4,4 mmol) (21 % p/v en EtOH). La reacción se agitó durante 2 min. La mezcla de reacción se concentró y se
 40 diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en
 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, A = Hex, B = EtOAc;
 grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y
 se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (670 mg, 3,0 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de
 45 un sólido de color beis. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,20
 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 227,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 294B. Preparación de 5-hidroxi-3-etoxipicolinonitrilo



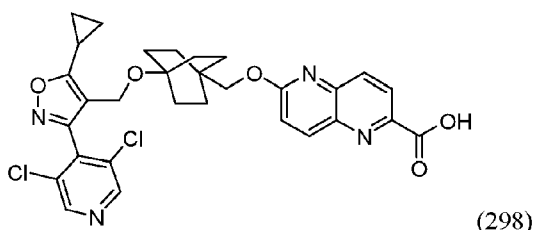
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 282C (Etapas B y C), usando el producto intermedio 294A como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44-11,00 (m, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 165,0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 294

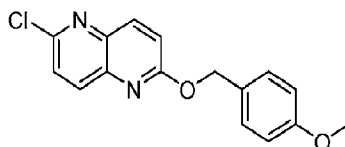
El compuesto del título se preparó según los métodos combinados descritos para la síntesis del producto intermedio 276B y el ejemplo 278 (Etapas C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 294B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68 (s a, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,42-1,26 (m, 9H), 1,23-1,11 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 32. MS (ESI) 588 (M+H).

EJEMPLO 298

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,5-naftiridin-2-carboxílico

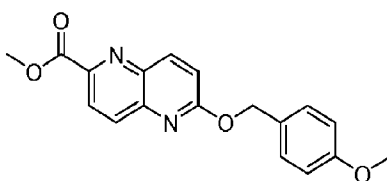


ETAPA A. Producto intermedio 298A. Preparación de 2-cloro-6-((4-metoxibencil)oxi)-1,5-naftiridina



A una solución de (4-metoxifenil)metanol (140 mg, 1,0 mmol) en NMP (8 ml) se le añadió hidruro sódico (40 mg, 1,0 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones. Después de agitar 15 min, se añadió 2,6-dicloro-1,5-naftiridina (200 mg, 1,0 mmol). Después de agitar 30 min, la reacción se interrumpió con NH_4Cl (ac.) sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 0,75 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,16-8,06 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). MS (ESI) 301,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 298B. Preparación de 6-((4-metoxibencil)oxi)-1,5-naftiridin-2-carboxilato de metilo

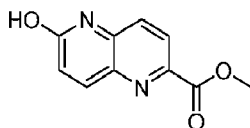


A una suspensión del producto intermedio 298A (230 mg, 0,75 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55 mg, 0,075 mmol), seguido de Et_3N (0,21 ml, 1,50 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de monóxido de carbono (275,79-344,738 Kpa (40-50 psi)) a 85 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal =

24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 0,55 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,42-8,34 (m, 2H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). MS (ESI) 325,0 (M+H).

5

ETAPA C. Producto intermedio 298C. Preparación de 6-hidroxi-1,5-naftiridin-2-carboxilato de metilo



- 10 Una solución en agitación del producto intermedio 298B (120 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (2 ml) y EtOH (7 ml) se purgó y se lavó abundantemente con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió paladio sobre carbono (90 mg, 0,085 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz) y la mezcla se volvió a purgar y se lavó abundantemente con nitrógeno. La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (101,325 KPa (1 atm), balón). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por
- 15 cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 0,26 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 204,9 (M+H).

20

ETAPA D. EJEMPLO 298

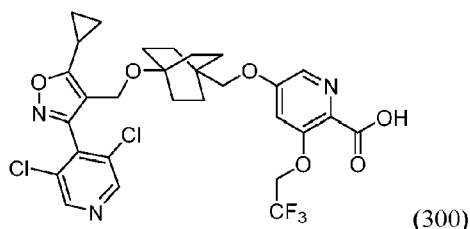
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 298C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,34 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,29 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 63. MS (ESI) 595 (M+H).

25

EJEMPLO 300

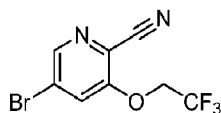
30

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico



35

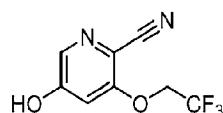
ETAPA A. Producto intermedio 300A. Preparación de 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo



- 40 A una solución en agitación de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (0,34 g, 1,5 mmol) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,5 g, 15 mmol) se le añadió NaOH (ac.) 5 M (1,5 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las
- 45 fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 0,59 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,48 (c, J = 7,9 Hz, 2H). MS (ESI) 280,9 (M+H).

50

ETAPA B. Producto intermedio 300B. Preparación de 5-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo



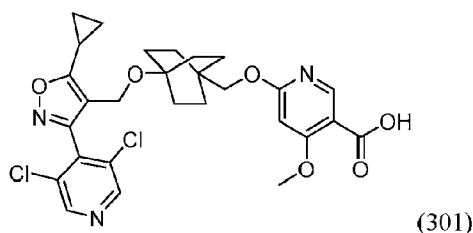
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 335B, usando el producto intermedio 300A como material de partida (115 mg, 0,527 mmol, 90 % de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 7,9 Hz, 2H). MS (ESI) 218,9 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 300

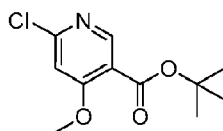
El compuesto del título se preparó según los métodos combinados descritos para la síntesis del producto intermedio 276B y el ejemplo 278 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 300B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,80 (c, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (s a, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 57. MS (ESI) 642 (M+H).

EJEMPLO 301

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxinicotínico



ETAPA A. Producto intermedio 301A. Preparación de *tert*-butil-6-cloro-4-metoxinicotinato



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 321A, usando ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico como material de partida: (160 mg, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI) 243,9 (M+H).

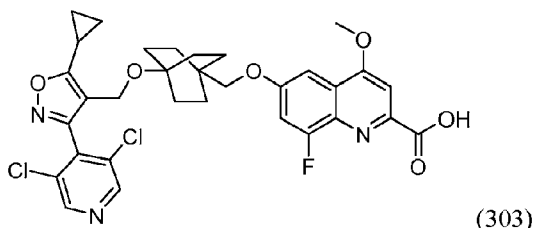
ETAPA B. EJEMPLO 301

Etapa 1: A una solución del producto intermedio 276A (80 mg, 0,19 mmol) en THF anhidro (1 ml) se le añadió K⁺tBu (32 mg, 0,28 mmol). Después de agitar 5 min, se añadió el producto intermedio 301A (55 mg, 0,23 mmol). Después de agitar 5 min, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (ac.) sat., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el éster *t*-butílico intermedio (30 mg, 0,048 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente.

Etapa 2: El producto de la etapa 1 (30 mg, 0,048 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (ac.) 1 M (0,48 ml, 0,48 mmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 30 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 26-66 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 45 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título: (2,7 mg, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 42. MS (ESI) 574 (M+H).

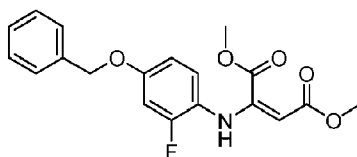
EJEMPLO 303

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metoxiquinolin-2-carboxílico



5

ETAPA A. Producto intermedio 303A. Preparación de 2-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)amino)maleato de dimetilo

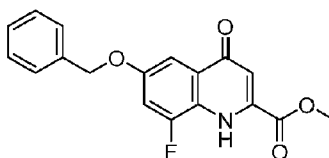


10

A una solución de 4-(benciloxi)-2-fluoroanilina (1,5 g, 6,9 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió but-2-inedioato de dimetilo (1,3 g, 9,0 mmol). Después de agitar 5 min, la reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 120 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 4,0 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,44 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 6,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). MS (ESI) 360,0 (M+H).

15

ETAPA B. Producto intermedio 303B. Preparación de 6-(benciloxi)-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de metilo

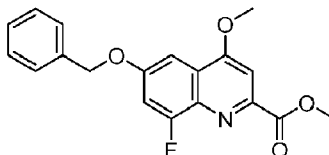


Una mezcla de reacción del producto intermedio 303A (1,4 g, 4,0 mmol) y difenil éter (9 ml) se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 30 min, la reacción se enfrió a ta y se diluyó con hexanos (120 ml), tras lo cual se formó un sólido gomoso. El licor madre se decantó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 120 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 2,6 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,20-9,04 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 328,1 (M+H).

30

ETAPA C. Producto intermedio 303C. Preparación de 6-(benciloxi)-8-fluoro-4-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo

35



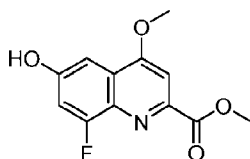
A una solución en agitación del producto intermedio 303B (90 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió yodometano (0,051 ml, 0,83 mmol) y K₂CO₃ (110 mg, 0,83 mmol). La reacción se agitó a 60 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 0,25 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,64-7,61 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,25-7,18

40

45

(m, 1H), 5,23-5,18 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 342,0 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 303D. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



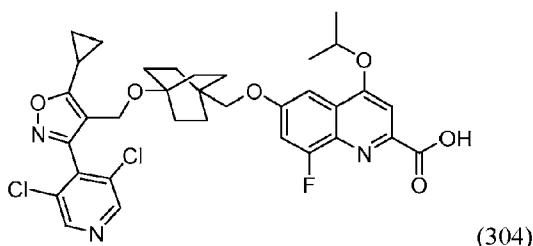
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 303C como material de partida: RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,57-7,51 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 252,0 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 303

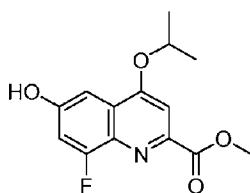
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 303D: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (d a, J = 11,9 Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 642 (M+H).

EJEMPLO 304

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 304A. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



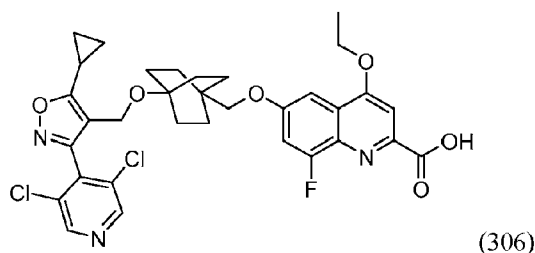
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando el producto intermedio 303B y 2-yodopropano como material de partida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58-10,15 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30-6,93 (m, 2H), 5,58-4,83 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H). MS (ESI) 280,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 304

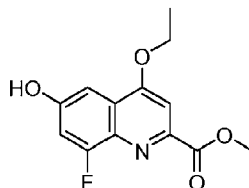
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 304A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H), 5,00 (dt, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,37-1,28 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 11. MS (ESI) 670 (M+H).

EJEMPLO 306

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 306A. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4-etoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



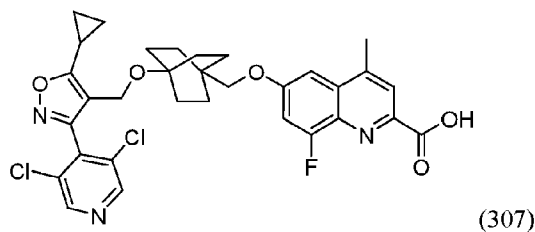
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando el producto intermedio 303B y yodoetano como material de partida: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,11 (m, 2H), 4,36 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,48 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (ESI) 266,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 306

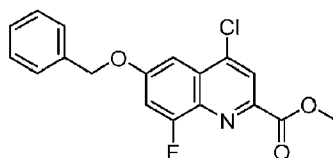
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 306A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 4,38 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,70 (s a, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,48 (t a, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 11. MS (ESI) 656 (M+H).

EJEMPLO 307

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metilquinolin-2-carboxílico

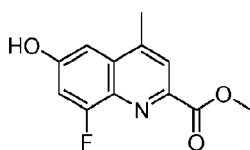


ETAPA A. Producto intermedio 307A. Preparación de 6-(benciloxi)-4-cloro-8-fluoroquinolin-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 303B (320 mg, 0,96 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,9 mmol) y DMF (1 gota). La reacción se agitó a 55 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (ac.) sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 0,84 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) 346,0 (M+H)

ETAPA B. Producto intermedio 307B. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4 metilquinolin-2-carboxilato de metilo



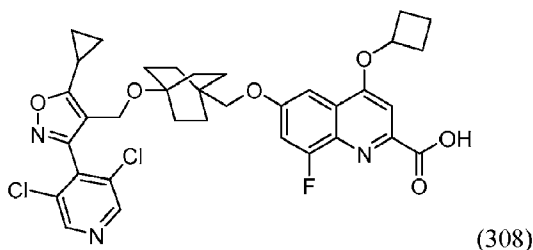
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C (Etapas B y C), usando el producto intermedio 307A y ácido metil borónico como material de partida: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). MS (ESI) 236,0 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 307

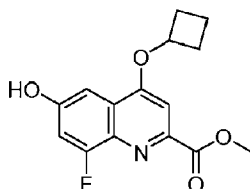
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 307B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 2H), 7,93 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,14 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 626 (M+H).

EJEMPLO 308

Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 308A. Preparación de 4-ciclobutoxi-8-fluoro-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo



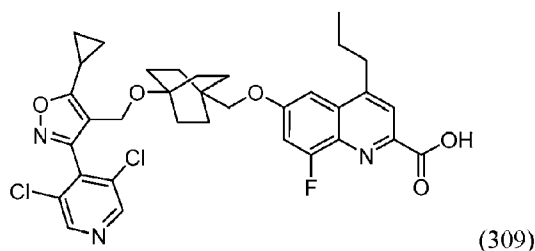
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando el producto intermedio 303B y bromociclobutano como material de partida: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,12-5,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 2H). MS (ESI) 292,1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 308

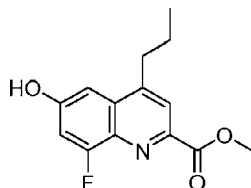
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 308A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 5,05 (t a, J = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 3H), 1,88 (c, J = 9,9 Hz, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 6H), 1,42-1,34 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 12. MS (ESI) 682 (M+H).

EJEMPLO 309

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-propilquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 309A. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4-propilquinolin-2-carboxilato de metilo



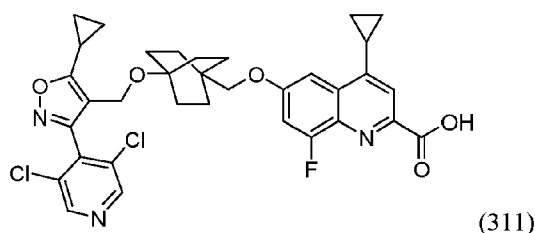
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C (Etapas B y C), usando el producto intermedio 307A y ácido propil borónico como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15-7,95 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI) 264,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 309

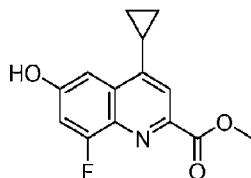
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 309A: RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,31 (d a, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 (t a, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CE_{50} del FXR (nM) = 13. MS (ESI) 654 (M+H).

EJEMPLO 311

Ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 311A. Preparación de 4-ciclopropil-8-fluoro-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C (Etapas B y C), usando el producto intermedio 307A y ácido ciclopropilborónico como material de partida: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 12,0, 6,3, 2,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H), 3,07-2,91 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,16 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,86 (dd, $J = 5,3, 1,8$ Hz, 2H). MS (ESI) 262,1 (M+H).

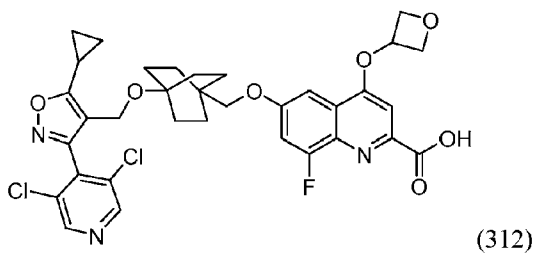
ETAPA B. EJEMPLO 311

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C),

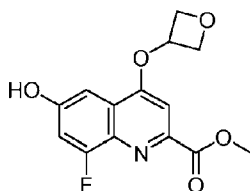
haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 311A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d a, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 4H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 9. MS (ESI) 653 (M+H).

EJEMPLO 312

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 312A. Preparación de 8-fluoro-6-hidroxi-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



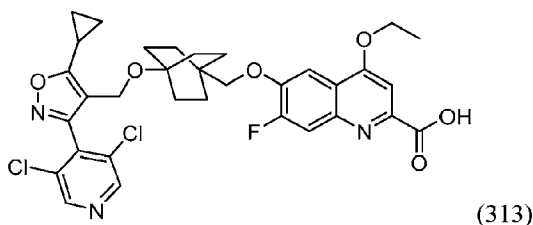
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando el producto intermedio 303B y 3-yodooxetano como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25-10,33 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 12,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,68 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,06 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,68 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 294,1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 312

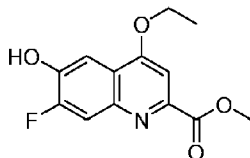
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 312A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 2H), 7,37 (d a, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 5,04 (t a, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,82-4,68 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 4H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 47. MS (ESI) 685 (M+H).

EJEMPLO 313

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-7-fluoroquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 313A. Preparación de 4-etoxi-7-fluoro-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo



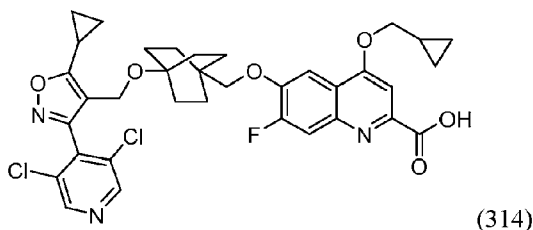
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando 4-amino-2-fluorofenol y yodoetano como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,98-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 280,1 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 313

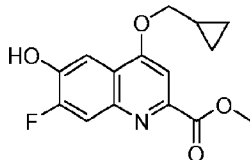
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 313A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 2H), 7,80 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 4,34 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 6H), 1,46 (t a, J = 6,9 Hz, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 48. MS (ESI) 657 (M+H).

EJEMPLO 314

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoroquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 314A. Preparación de 4-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-6-hidroxi-quinolin-2-carboxilato de metilo



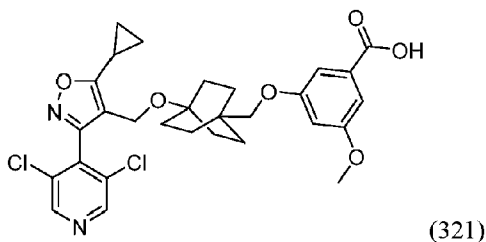
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 303D (Etapas C y D), usando 4-amino-2-fluorofenol y (bromometil)ciclopropano como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,98-7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,53 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). MS (ESI) 306,1 (M+H).

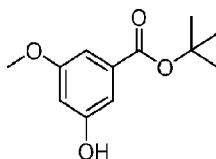
ETAPA B. EJEMPLO 314

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 314A: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 7,85 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,19 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 7H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 67. MS (ESI) 683 (M+H).

EJEMPLO 321

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico



ETAPA A. Producto intermedio 321A. Preparación de 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo

- 5 A una solución de ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico (80 mg, 0,48 mmol) en THF (3 ml) y *t*-butanol (0,30 ml, 3,1 mmol) se le añadió (*E*)-*N,N'*-diisopropilcarbamidato de *tert*-butilo (190 mg, 0,95 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 80 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,18 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,20 (dd, *J* = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI) 225,0 (M+H).

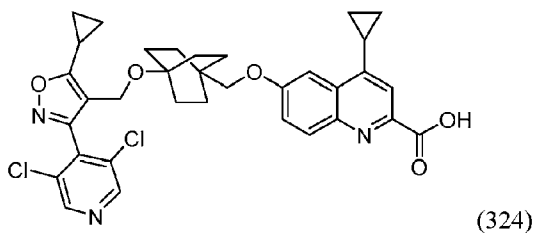
15 ETAPA B. EJEMPLO 321

- Etapa 1: El producto intermedio 276A (18 mg, 0,043 mmol), El producto intermedio 321A (11 mg, 0,047 mmol), Ph₃P (17 mg, 0,064 mmol) y (*E*)-diazén-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,013 ml, 0,064 mmol) se disolvieron en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min) para dar éster *t*-butilico (15 mg, 0,024 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente.

- 25 Etapa 2: El éster *t*-butilico de la etapa 1 anterior (15 mg, 0,024 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (ac.) 1 M (0,24 ml, 0,24 mmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 30 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 26-66 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 45 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg, 20 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,00 (d a, *J* = 17,1 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,53 (d a, *J* = 11,3 Hz, 3H), 2,41-2,20 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 7. MS (ESI) 573,2 (M+H).

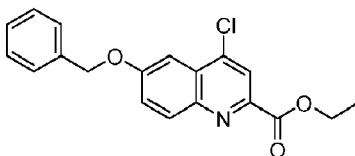
35 EJEMPLO 324

Ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



40

ETAPA A. Producto intermedio 324A. Preparación de 6-(benciloxi)-4-cloroquinolin-2-carboxilato de etilo

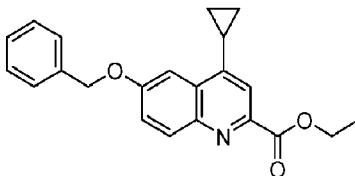


45

A una solución en agitación de 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,62 ml, 1,2 mmol) y DMF (1 gota). La reacción se agitó a 55 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida

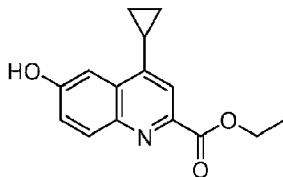
(cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 0,27 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29-8,20 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 4H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,56 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 342,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 324B. Preparación de 6-(benciloxi)-4-ciclopropilquinolin-2-carboxilato de etilo



A una solución en agitación del producto intermedio 324A (45 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió ácido ciclopilborónico (28 mg, 0,33 mmol) y K₂CO₃ (64 mg, 0,46 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min, se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (9,6 mg, 0,013 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,058 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,56 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,14 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 2H). MS (ESI) 348,0 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 324C. Preparación de 4-ciclopropil-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de etilo



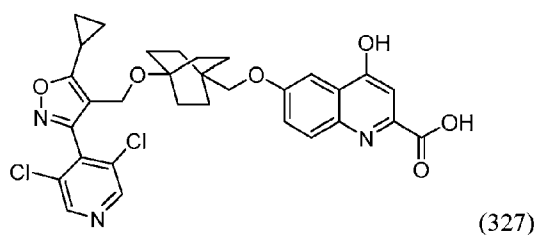
Una solución en agitación del producto intermedio 324B (63 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (3 ml) se desgasificó con N₂. A esta mezcla se le añadió paladio sobre carbono (29 mg, 0,0027 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz). La reacción se agitó en atmósfera de H₂ (101,325 Kpa (1 atm), balón) durante 4 h. Se observó una mezcla de productos de ciclopropilo y n-propilo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,097 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,88-8,42 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46-2,21 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,97-0,82 (m, 2H). MS (ESI) 258,2 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 324

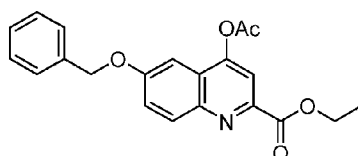
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 324C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,05 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d a, J = 10,3 Hz, 2H), 7,47 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,36-2,20 (m, 1H), 1,59 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,39 (s a, 6H), 1,29-1,12 (m, 5H), 1,08 (s a, 2H), 0,85 (d a, J = 3,6 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 22. MS (ESI) 634,2 (M+H).

EJEMPLO 327

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-hidroxiquinolin-2-carboxílico



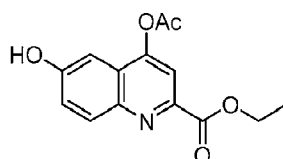
ETAPA A. Producto intermedio 327A. Preparación de 4-acetoxi-6-(benciloxi)quinolin-2-carboxilato de etilo



5

A una solución en agitación de 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,086 ml, 0,50 mmol) y cloruro de acetilo (0,021 ml, 0,30 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59-7,34 (m, 6H), 7,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,54 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 366,1 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 327B. Preparación de 4-acetoxi-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de etilo



20

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 327A como material de partida: (54 mg, 0,196 mmol, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,69 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 276,1 (M+H).

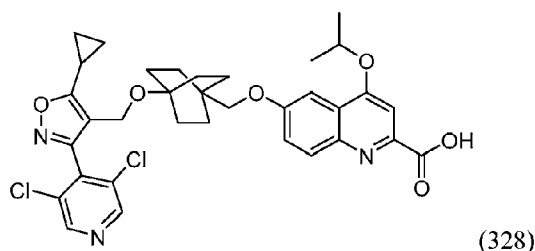
ETAPA C. EJEMPLO 327

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 327B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,96 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 6H), 1,53-1,39 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,10 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 610,3 (M+H).

EJEMPLO 328

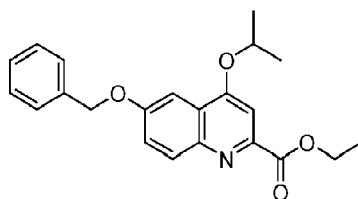
35

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico



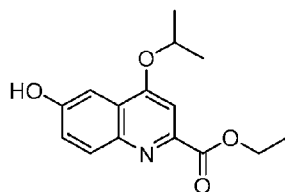
40

ETAPA A. Producto intermedio 328A. Preparación de 6-(benciloxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato de etilo



A una solución en agitación de 6-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió 2-yodopropano (126 mg, 0,74 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,74 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) sat., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 0,15 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,94 (spt, J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,56-1,45 (m, 9H). MS (ESI) 366,2 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 328B. Preparación de 6-hidroxi-4-isopropoxiquinolin-2-carboxilato de etilo



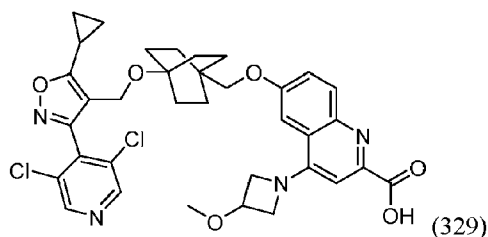
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 328A como material de partida: RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,68-8,19 (m, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 4,91 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 276,2 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 328

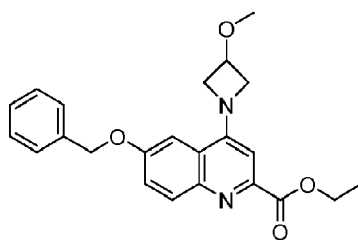
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 328B: RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 2H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,14-4,98 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,44-1,36 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,13-1,03 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 15. MS (ESI) 652,3 (M+H).

EJEMPLO 329

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)quinolin-2-carboxílico

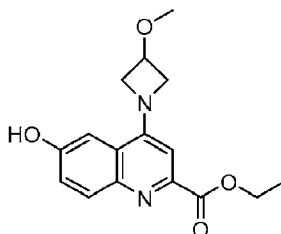


ETAPA A. Producto intermedio 329A. Preparación de 6-(benciloxi)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)quinolin-2-carboxilato de etilo



A una solución en agitación del producto intermedio 324A (40 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-metoxiazetidina (100 mg, 1,2 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,8 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSCO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,069 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 393,1 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 329B. Preparación de 6-hidroxi-4-(3-metoxiazetidino)quinolin-2-carboxilato de etilo



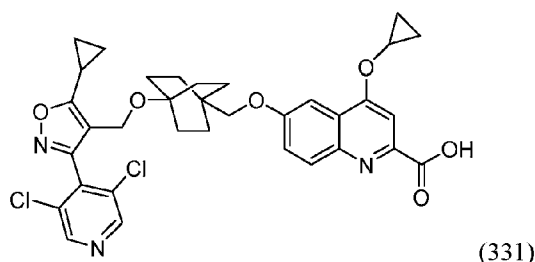
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 329A como material de partida (16 mg, 0,053 mmol, 77 % de rendimiento): RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 303,1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 329

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 329B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,16 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,83-3,50 (m, 7H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,54 (d a, J = 8,1 Hz, 6H), 1,35 (s a, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 679,3 (M+H).

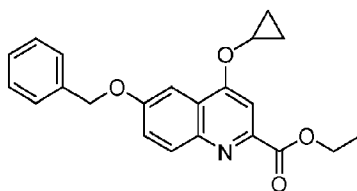
EJEMPLO 331

Ácido 4-ciclopropoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



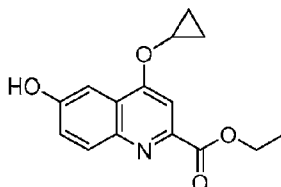
(331)

ETAPA A. Producto intermedio 331A. Preparación de 6-(benciloxi)-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de Pd_2dba_3 (6,7 mg, 7,3 μmol), Cs_2CO_3 (48 mg, 0,15 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (14 mg, 0,022 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. Se añadieron el producto intermedio 324A (25 mg, 0,073 mmol) y ciclopropanol (8,5 mg, 0,15 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 5 m C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de 0 % de B a 100 % de B durante 12 min + 3 min de retención al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,033 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,41 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (dd a, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,59 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,22 (tt, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18-1,00 (m, 4H). MS (ESI) 364,1 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 331B. Preparación de 4-ciclopropoxi-6-hidroxiquinolin-2-carboxilato de etilo



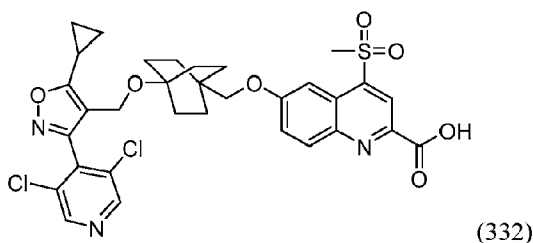
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 331A como material de partida: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (tt, J = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05-0,85 (m, 4H). MS (ESI) 274,1 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 331

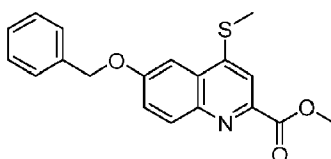
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 331B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 2H), 8,05 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s a, 1H), 1,54 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,36 (d a, J = 6,9 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 5,7 Hz, 2H), 1,05 (s a, 2H), 0,96 (d a, J = 5,6 Hz, 2H), 0,86 (s a, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 650,2 (M+H).

EJEMPLO 332

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 332A. Preparación de 6-(benziloxy)-4-(metiltio)quinolin-2-carboxilato de metilo

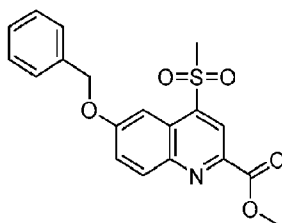


Etapas 1: A una solución en agitación del producto intermedio 324A (35 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió

tiometóxido sódico (14 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió más cantidad de tiometóxido sódico (70 mg, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el ácido en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) 326,1 (M+H).

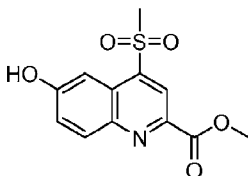
Etapa 2: Al producto de la etapa 1 anterior disuelto en DMF (1 ml) se le añadió K₂CO₃ (38 mg, 0,28 mmol) y yoduro de metilo (0,14 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 0,13 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). MS (ESI) 340,1 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 332B. Preparación de 6-(benciloxi)-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación del producto intermedio 332A (42 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió *m*CPBA (140 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,094 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). MS (ESI) 372,1 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 332C. Preparación de 6-hidroxi-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxilato de metilo



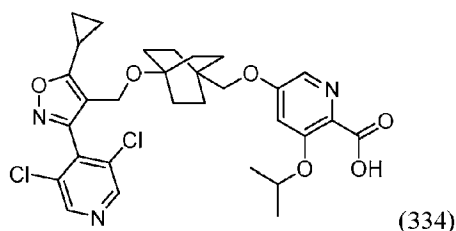
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, usando el producto intermedio 332A como material de partida: (12 mg, 0,043 mmol, 45 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,28 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI) 282,0 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 332

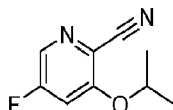
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 332C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,60 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,58 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,37 (s a, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 830. MS (ESI) 672,1 (M+H).

EJEMPLO 334

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-isopropoxipicolínico



ETAPA A. Producto intermedio 334A. Preparación de 5-fluoro-3-isopropoxipicolinonitrilo

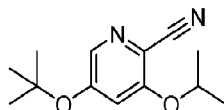


5

A una solución en agitación de isopropóxido sódico (82 mg, 1,0 mmol) en 2-propanol (2 ml) se le añadió 3,5-difluoropicolinonitrilo (140 mg, 1,0 mmol) en 2-propanol (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió más cantidad de isopropóxido de sodio (30 mg) y la reacción se completó después de 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,33 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H). MS (ESI) 180,3 (M+H).

15

ETAPA B. Producto intermedio 334B. Preparación de 5-(*tert*-butoxi)-3-isopropoxipicolinonitrilo

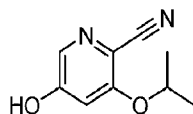


20

A una solución en agitación del producto intermedio 334A (62 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butoxido sódico (0,38 ml, 0,38 mmol) (1 M en THF). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,30 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 6H). MS (ESI) 235,2 (M+H). ETAPA C. Producto intermedio 334C. Preparación de 5-hidroxi-3-isopropoxipicolinonitrilo

25

30



A una solución en agitación del producto intermedio 334B (70 mg, 0,30 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (0,23 ml, 3,0 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,22 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,68 (spt, J = 6,1 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 6H). MS (ESI) 179,2 (M+H).

35

40

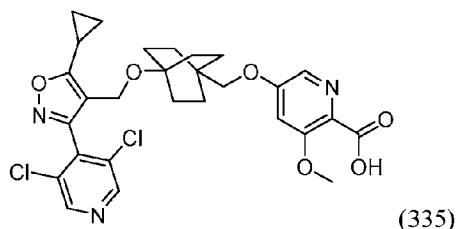
ETAPA D. EJEMPLO 334

El compuesto del título se preparó según los métodos combinados descritos para la síntesis del producto intermedio 276B y el ejemplo 278 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 334C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,07 (s a, 1H), 4,81-4,61 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,69 (s a, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,53 (d a, J = 8,1 Hz, 6H), 1,43-1,34 (m, 6H), 1,27 (d a, J = 6,0 Hz, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,9 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 21. MS (ESI) 602,2 (M+H).

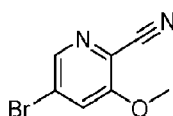
45

EJEMPLO 335

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metoxipicolínico

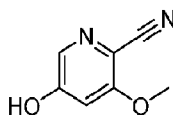


ETAPA A. Producto intermedio 335A. Preparación de 5-bromo-3-metoxipicolinonitrilo



A una solución en agitación de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (530 mg, 2,3 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió metóxido sódico (0,58 ml, 2,5 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 1,4 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 215,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 335B. Preparación de 5-hidroxi-3-metoxipicolinonitrilo



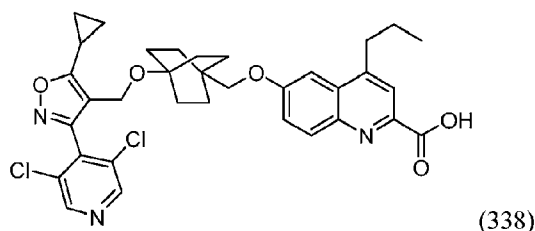
A una solución en agitación del producto intermedio 335A (54 mg, 0,25 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió ácido acetohidroxámico (57 mg, 0,76 mmol) y K₂CO₃ (180 mg, 1,3 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). MS (ESI) 151,2 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 335

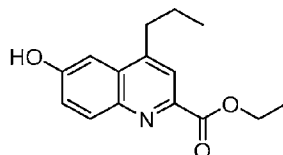
El compuesto del título se preparó según los métodos combinados descritos para la síntesis del producto intermedio 276B y el ejemplo 278 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 335B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,56 (s a, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,78 (s a, 3H), 3,42 (s a, 2H), 2,28 (s a, 1H), 1,51 (s a, 6H), 1,37 (s a, 6H), 1,15 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 1,07 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 574,2 (M+H).

EJEMPLO 338

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-propilquinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 338A. Preparación de 6-hidroxi-4-propilquinolin-2-carboxilato de etilo



5

A una solución en agitación del producto intermedio 324B (85 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió paladio sobre carbono (26 mg, 0,024 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz) y formiato amónico (150 mg, 2,5 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 10 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,21 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03-2,88 (m, 2H), 1,74 (sxt, J=7,5 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI) 260,1 (M+H).

10

15

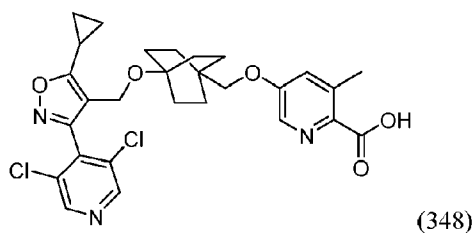
ETAPA B. EJEMPLO 338

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 338A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,04 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,76 (s a, 2H), 3,07 (t a, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s a, 1H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,58 (d a, J = 6,1 Hz, 6H), 1,38 (s a, 6H), 1,17 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H), 0,98 (t a, J = 7,2 Hz, 3H). CE₅₀ del FXR (nM) = 17. MS (ESI) 636,3 (M+H).

25

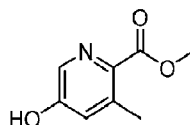
EJEMPLO 348

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico



30

ETAPA A. Producto intermedio 348A. Preparación de 5-hidroxi-3-metilpicolinato de metilo



35

A una solución en agitación de 5-bromo-3-metilpicolinato de metilo (70 mg, 0,30 mmol) en DMSO (600 µl) se le añadió ácido acetohidroxámico (69 mg, 0,91 mmol) y K₂CO₃ (210 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,10 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, acetona) δ 9,46 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS

40

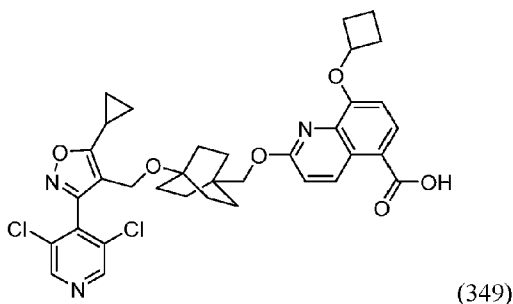
(ESI) 168,2 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 348

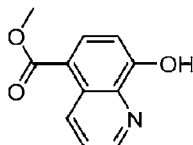
- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 348A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,09 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,72 (s a, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,49 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,33 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 59. MS (ESI) 558,1 (M+H).

10 EJEMPLO 349

Ácido 8-ciclobutoxi-2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico



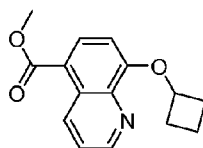
ETAPA A. Producto intermedio 349A. Preparación de 8-hidroxiquinolin-5-carboxilato de metilo



20 Etapa 1: A una suspensión en agitación de ácido 3-amino-4-hidroxi benzoico (2,0 g, 13 mmol) en HCl (ac.) 6 M (10 ml) se le añadió acrilaldehído (1,1 g, 20 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta, se añadió NH₄OH conc. hasta pH ~9 y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se acidificó con AcOH glacial a pH 4-5 y el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido se suspendió en 1:1 acetona/agua (30 ml) y el producto se recogió por filtración al vacío para proporcionar el ácido deseado (1,5 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

30 Etapa 2: El ácido en bruto se disolvió en MeOH (15 ml) y 1 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 1,4 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,53 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H). MS (ESI) 204,2 (M+H).

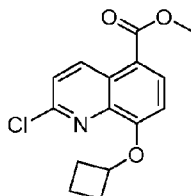
ETAPA B. Producto intermedio 349B. Preparación de 8-ciclobutoxiquinolin-5-carboxilato de ciclobutilo



40 El producto intermedio 349A (84 mg, 0,41 mmol), bromociclobutano (84 mg, 0,62 mmol) y Cs₂CO₃ (400 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en DMF seca (1 ml) y se agitaron a 95 °C en un vial cerrado herméticamente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para

proporcionar el compuesto del título (103 mg, 0,40 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,45 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,93 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H). MS (ESI) 258,2 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 349. Preparación de 2-cloro-8-ciclobutoxiquinolin-5-carboxilato de metilo



Etapa 1: A una suspensión en agitación del producto intermedio 349B (103 mg, 0,40 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió *m*CPBA (150 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con solución (ac.) de metabisulfito de sodio, NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el *N*-óxido en bruto (130 mg, 0,48 mmol, 119 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo (que contiene algo de *m*CPBA). MS (ESI) 274,2 (M+H).

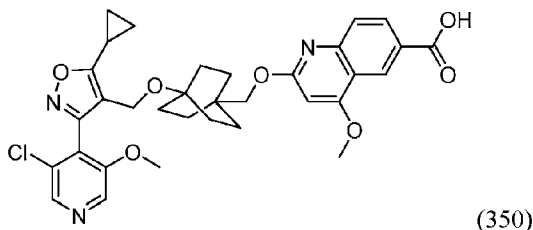
Etapa 2: A una solución del producto de la etapa 1 anterior (130 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,053 ml, 0,57 mmol) y DMF (0,018 ml, 0,24 mmol) a 0 °C. Después de agitar 5 min, la reacción se llevó a ta y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,17 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,93 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H). MS (ESI) 292,1 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 349

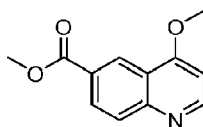
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104, haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 349C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (d a, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,74 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,67 (d a, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,61-1,53 (m, 6H), 1,45-1,33 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, *J* = 2,8 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 664,1 (M+H).

EJEMPLO 350

Ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-6-carboxílico



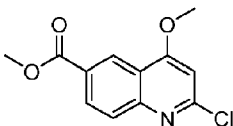
ETAPA A. Producto intermedio 350A. Preparación de 4-metoxiquinolin-6-carboxilato de metilo



A una suspensión en agitación de 4-bromoquinolin-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,47 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió metóxido sódico (0,22 ml, 0,94 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se disolvió con MeOH (3 ml). A esta solución se le añadió H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) y la

mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 0,34 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 3H). MS (ESI) 218,2 (M+H).

10 ETAPA B. Producto intermedio 350B. Preparación de 2-cloro-4-metoxiquinolin-6-carboxilato de metilo



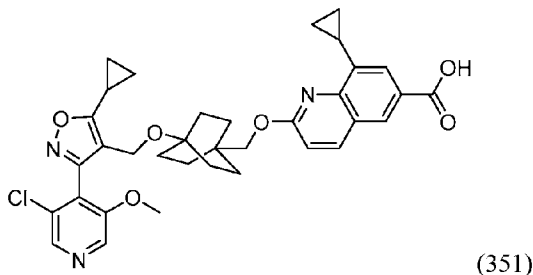
15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 349C, sustituyendo el producto intermedio 350A donde sea apropiado: (47 mg, 0,19 mmol, 24 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 252,1 (M+H).

20 ETAPA C. EJEMPLO 350

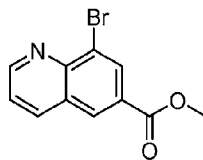
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104, haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 350B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (ddd, J = 13,2, 8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,67-1,49 (m, 6H), 1,47-1,33 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 3,3 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 890. MS (ESI) 620,4 (M+H).

EJEMPLO 351

30 Ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-ciclopropilquinolin-6-carboxílico

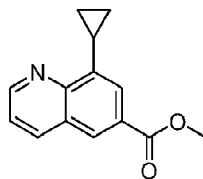


35 ETAPA A. Producto intermedio 351A. Preparación de 8-bromoquinolin-6-carboxilato de metilo



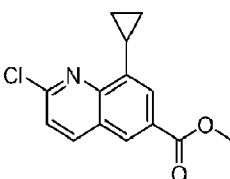
A una suspensión en agitación de ácido quinolin-6-carboxílico (350 mg, 2,0 mmol) en TFA (1 ml) y 0,3 ml de H₂SO₄ concentrado se le añadió NBS (530 mg, 3,0 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y 0,5 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 0,64 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,98 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). MS (ESI) 268,0 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 351B. Preparación de 8-ciclopropilquinolin-6-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324B, sustituyendo el producto intermedio 351A donde sea apropiado: (45 mg, 0,35 mmol, 80 % de rendimiento, líquido transparente). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,07 (dd, *J* = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,21 (tt, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 1,29-1,18 (m, 2H), 1,01-0,90 (m, 2H). MS (ESI) 228,2 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 351C. Preparación de 2-cloro-8-ciclopropilquinolin-6-carboxilato de metilo



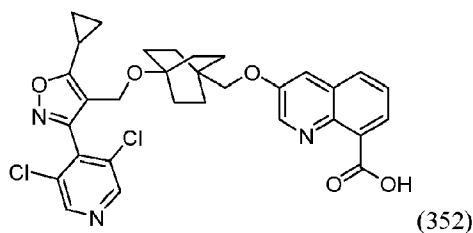
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 349C, sustituyendo el producto intermedio 351B donde sea apropiado: (13 mg, 0,050 mmol, 30 % de rendimiento, líquido transparente). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,19 (tt, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 1,30-1,17 (m, 2H), 1,00-0,88 (m, 2H). MS (ESI) 262,1 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 351

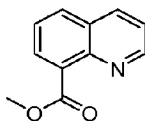
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104, haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 351C: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (d a, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,03 (d a, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (s a, 1H), 2,28 (s a, 1H), 1,56 (d a, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,38 (s a, 6H), 1,20-1,00 (m, 6H), 0,82 (d a, *J* = 3,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 630,3 (M+H).

EJEMPLO 352

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-8-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 352A. Preparación de quinolin-8-carboxilato de metilo

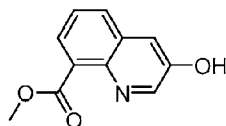


A una solución en agitación de ácido quinolin-8-carboxílico (140 mg, 0,78 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (0,1 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto

deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,60 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,07 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H). MS (ESI) 188,2 (M+H).

5

ETAPA B. Producto intermedio 352B. Preparación de 3-hidroxiquinolin-8-carboxilato de metilo



- 10 A una solución en agitación del producto intermedio 352A (110 mg, 0,60 mmol) en ácido acético glacial (1 ml) se le añadió H₂O₂ al 30 % (0,12 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que
- 15 contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,15 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 204,2 (M+H).

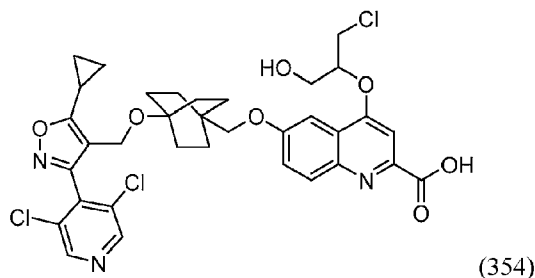
20 ETAPA C. EJEMPLO 352

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 352B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 3H), 8,28 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 6H), 1,46-1,32 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 55. MS (ESI) 594,3 (M+H).

25

EJEMPLO 354

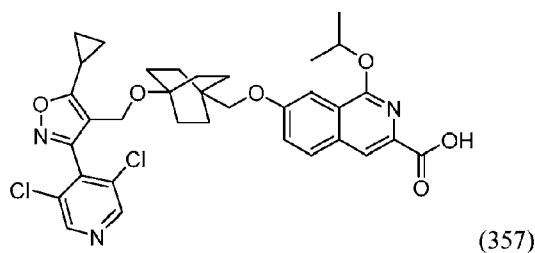
- 30 Ácido 4-((1-cloro-3-hidroxiopropan-2-il)oxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico



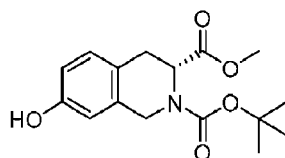
- 35 A una solución en agitación del ejemplo 361 (20 mg, 0,029 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió HCl (ac.) 1 M (0,10 ml, 0,10 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 27 % de B, 27-67 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención
- 40 de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales UV). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título: (12 mg, 57 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,02 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,72 (s a, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,56 (d a, J = 7,3 Hz, 6H),
- 45 1,36 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 200. MS (ESI) 702,1 (M+H).

EJEMPLO 357

- 50 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropoxiisquinolin-3-carboxílico

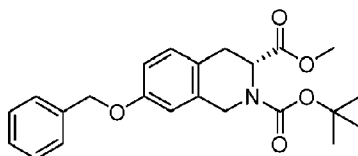


ETAPA A. Producto intermedio 357A. Preparación de (*R*)-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1*H*)-dicarboxilato de 2-(*tert*-butil) 3-metilo



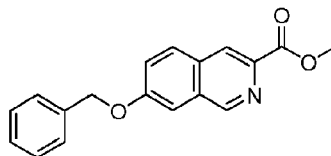
A una solución en agitación de ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (1,0 g, 3,4 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió base de Hunig (1,2 ml, 6,8 mmol) y yodometano (3,4 ml, 6,8 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con NH₄Cl (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 4,9 mmol, 143 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo oscuro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,98-6,86 (m, 1H), 6,69-6,49 (m, 2H), 5,04 (dd a, *J* = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,37 (t a, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,18 (cd, *J* = 7,4, 3,3 Hz, 1H), 3,01 (d a, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H). MS (ESI) 308,2 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 357B. Preparación de (*R*)-7-(benciloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1*H*)-dicarboxilato de 2-(*tert*-butil) 3-metilo



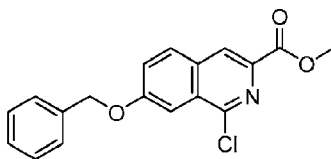
A una solución en agitación del producto intermedio 357A (1,5 g, 4,9 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,0 g, 7,3 mmol) y bromuro de bencilo (0,76 ml, 6,3 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,88 g, 2,2 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,49-7,38 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 5,21-5,11 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI) 398,2 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 357C. Preparación de 7-(benciloxi)isoquinolin-3-carboxilato de metilo



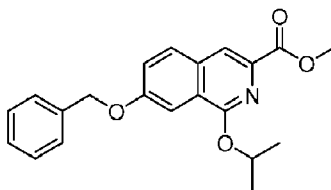
Una solución en agitación del producto intermedio 357B (880 mg, 2,2 mmol) en HCl (ac.) 0,4 M (5,5 ml, 22 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró y se disolvió en tolueno (5 ml). A esta mezcla se le añadió DDQ (1,0 g, 4,4 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 0,78 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 294,1 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 357D. Preparación de 7-(benciloxi)-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 349C, sustituyendo el producto intermedio 357C donde sea apropiado: (74 mg, 0,23 mmol, 58 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,05 (s, 3H). MS (ESI) 328,1 (M+H).

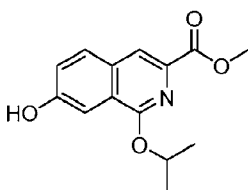
10 ETAPA E. Producto intermedio 357E. Preparación de 7-(benciloxi)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo



- 15 Etapa 1: A una solución en agitación del producto intermedio 357D (62 mg, 0,19 mmol) en 2-propanol (1,9 ml) se le añadió isopropóxido de sodio (62 mg, 0,76 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 M, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el ácido (110 mg). MS (ESI) 338,2 (M+H).

- 20 Etapa 2: A una solución del producto de la etapa 1 anterior disuelto en acetona (5 ml), se le añadió K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol) y yodometano (40 mg, 0,285 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,057 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 5,75 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS (ESI) 352,2 (M+H).

30 ETAPA F. Producto intermedio 357F. Preparación de 7-hidroxi-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo



- 35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 324C, sustituyendo el producto intermedio 357E donde sea apropiado: (12 mg, 0,046 mmol, 81 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ^1H (500 MHz, ACETONA- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,72 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS (ESI) 262,2 (M+H).

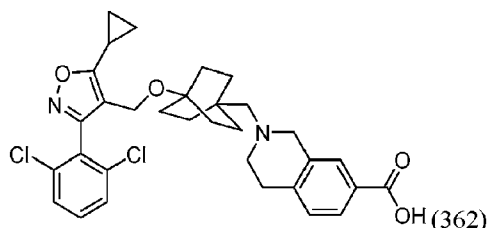
ETAPA G. EJEMPLO 357

- 40 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 276 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 276A y el producto intermedio 352B: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,63 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,38-1,32 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 13. MS (ESI) 652,3 (M+H).

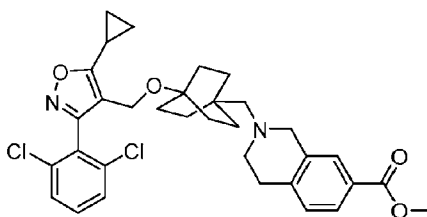
EJEMPLO 362

Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-7-carboxílico



- 5 ETAPA A. Producto intermedio 362A. Preparación de 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo



- 10 A una solución del producto intermedio 121A (15 mg, 0,036 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo, HCl (24 mg, 0,11 mmol), AcOH glacial (2 gotas) y tamices moleculares 3 Å (100 mg), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (45 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl (ac.) sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,025 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 12H), 1,25-1,16 (m, 2H), 1,13-1,03 (m, 2H). MS (ESI) 595,3 (M+H).
- 15
- 20

ETAPA B. EJEMPLO 362

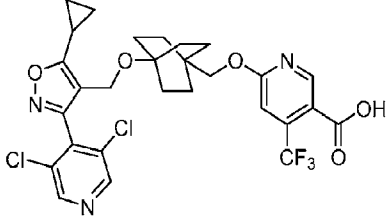
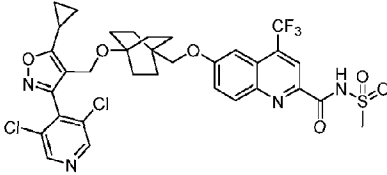
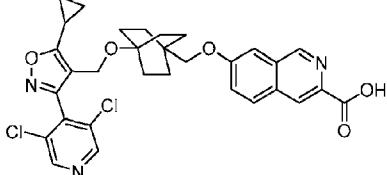
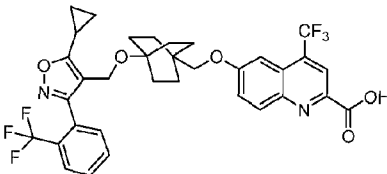
- 25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 104 (Etapa C), usando el producto intermedio 362A como material de partida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,79 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,38 (d a, J = 8,5 Hz, 6H), 1,32-1,21 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 170. MS (ESI) 581,3 (M+H).
- 30

Los ejemplos siguientes (en la tabla 6) se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones adecuados.

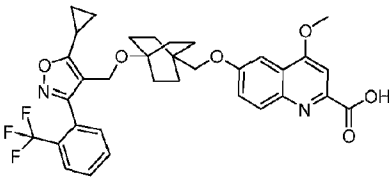
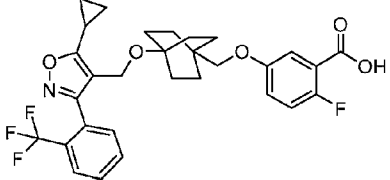
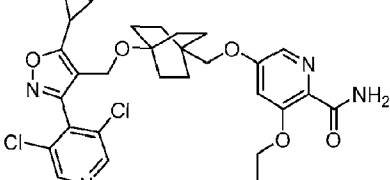
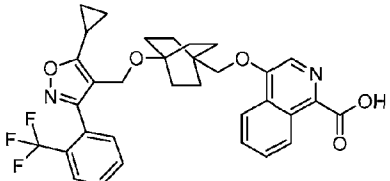
Tabla 6

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
277	Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 5,5, 3,2 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 47. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276

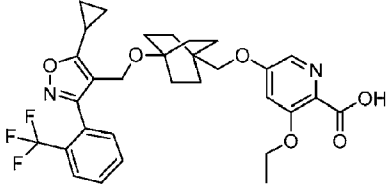
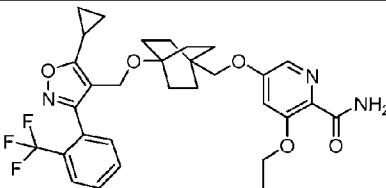
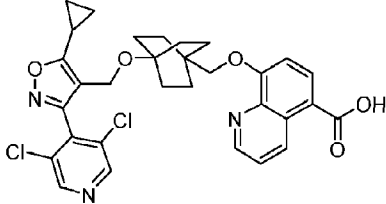
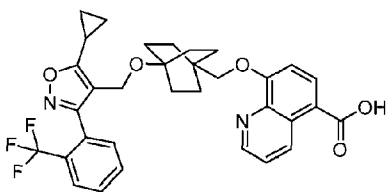
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
283	 Ácido 6-((4-((5-ciclopil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 15. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 104
286	 6-((4-((5-ciclopil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-N-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 6H), 1,39-1,29 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 19. MS (ESI) 739 (M+H).	Ej. 3
287	 Ácido 7-((4-((5-ciclopil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,44 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,45-1,33 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 276
288	 Ácido 6-((4-((5-ciclopil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39-8,07 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,92-3,64 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 6H), 1,47-1,33 (m, 6H), 1,18-1,08 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 276

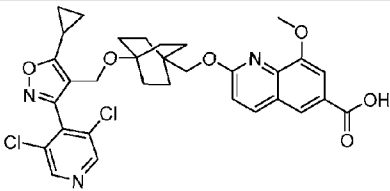
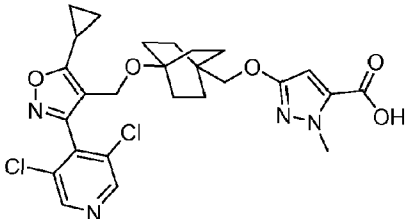
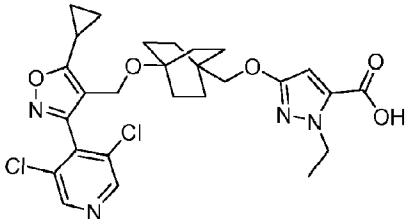
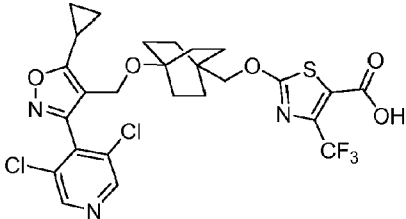
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
289	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02-7,95 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,54 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 150. MS (ESI) 623 (M+H)	Ej. 276
290	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,76 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,50 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 6H), 1,47-1,33 (m, 6H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,05-0,97 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 260. MS (ESI) 560 (M+H).	Ej. 276
295	 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,02 (s a, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,42-1,26 (m, 9H), 1,23-1,11 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 230. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 278 y 279
296	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21-8,14 (m, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,87 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,50 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,61 (s a, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,42-1,26 (m, 6H), 1,23-1,11 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 62. MS (ESI) 593 (M+H).	Ej. 276

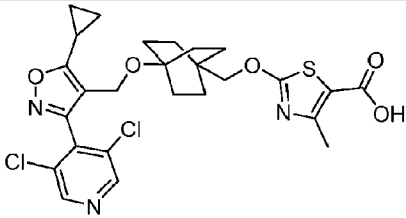
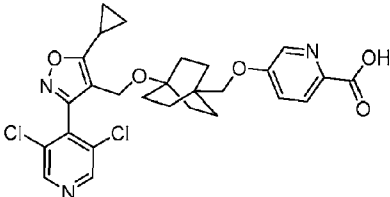
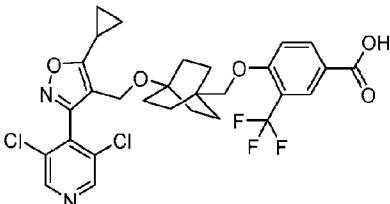
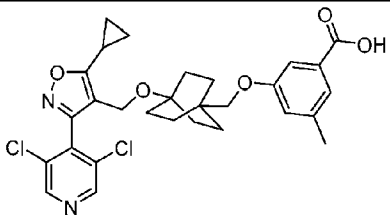
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
297	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,75 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,17-4,05 (m, 5H), 3,69 (s a, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 6H), 1,425-1,36 (m, 6H), 1,30 (t a, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 543. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 278 y 279
299	 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,53 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,09 (s a, 4H), 3,67 (s a, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 6H), 1,31 (t a, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14-0,90 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2300. MS (ESI) 586 (M+H).	Ej. 278 y 279
302	 Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45-9,34 (m, 1H), 8,93 (d a, J = 2,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 7,17 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 6H), 1,44-1,30 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 54. MS (ESI) 594 (M+H).	Ej. 276
305	 Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 8,89 (d a, J = 3,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 6H), 1,53-1,41 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 104. MS (ESI) 593 (M+H).	Ej. 276

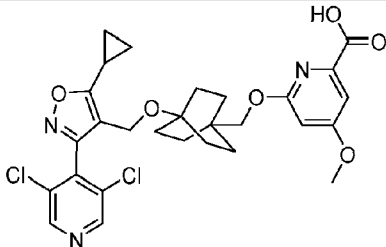
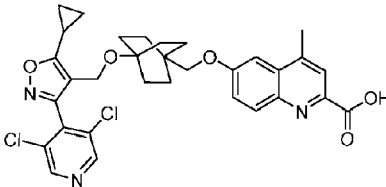
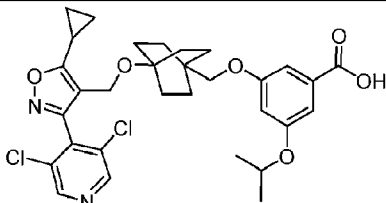
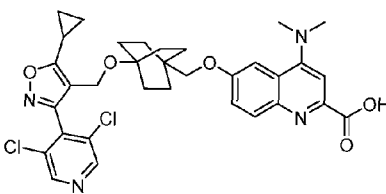
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
310	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 6H), 1,41-1,29 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 62. MS (ESI) 625 (M+H).	Ej. 276
315	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 340. MS (ESI) 547 (M+H).	Ej. 276
316	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 64. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
317	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 210. MS (ESI) 618 (M+H)	Ej. 104

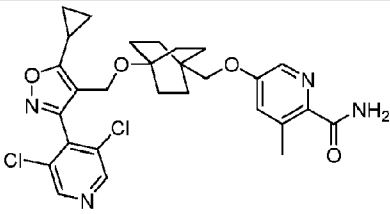
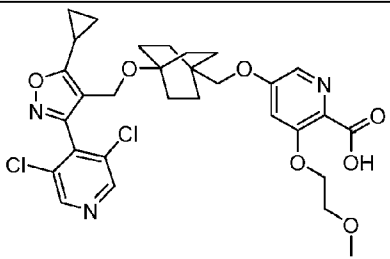
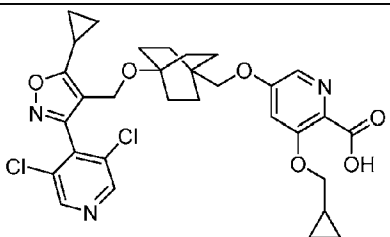
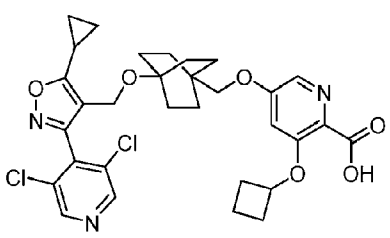
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
318	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metiltiazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 6H), 1,36-1,25 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 564 (M+H).	Ej. 104
319	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,30 (s a, 1H), 7,97 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 6H), 1,46-1,27 (m, 6H), 1,22-1,12 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 270. MS (ESI) 543,9 (M+H).	Ej. 276
320	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,13 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,27 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,8 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 410. MS (ESI) 611,0 (M+H).	Ej. 276
322	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metilbenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s a, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,92 (s a, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,17 (s a, 3H), 2,40-2,18 (m, 1H), 1,49 (s a, 6H), 1,33 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 7. MS (ESI) 557,2 (M+H).	Ej. 321

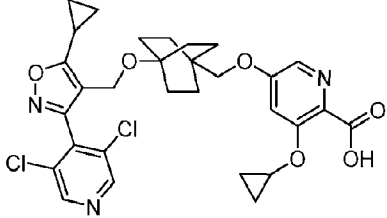
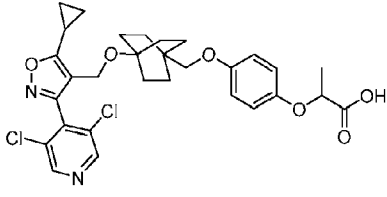
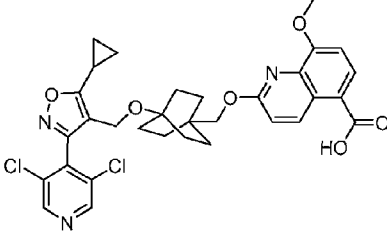
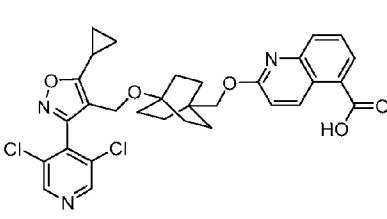
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
323	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxipicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,54-6,43 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,71-3,56 (m, 3H), 2,39-2,20 (m, 1H), 1,49 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,32 (s a, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 74. MS (ESI) 574,2 (M+H).	Ej. 104
325	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,03 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,43 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,66 (s a, 3H), 2,34-2,18 (m, 1H), 1,57 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,38 (d a, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,06 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 608,4 (M+H).	Ej. 276
326	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-isopropoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,60 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 17. MS (ESI) 601,2 (M+H).	Ej. 276
330	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(dimetilamino)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,14 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,37 (s a, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,21 (s a, 6H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,57 (s a, 6H), 1,37 (s a, 6H), 1,16 (dd a, J = 7,5, 2,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 637,1 (M+H).	Ej. 276

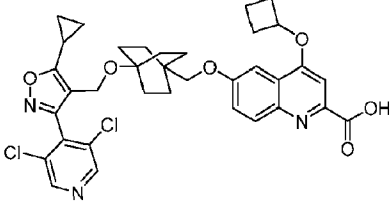
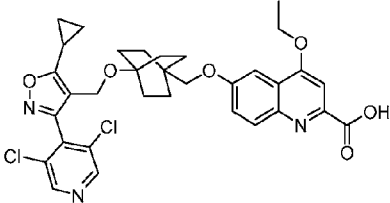
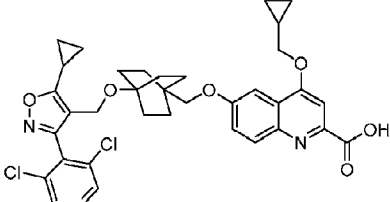
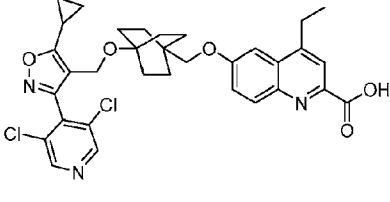
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
333	 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolinamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,53 (s a, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,51 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,42-1,30 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 5,9 Hz, 2H), 1,06 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 540. MS (ESI) 558,0 (M+H).	Ej. 278 y 279
336	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(2-metoxietoxi)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,77-3,62 (m, 5H), 3,32 (s, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,52 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,42-1,32 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,8 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 617,9 (M+H).	Ej. 278 y 279
337	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(ciclopropilmetoxi)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 2H), 7,52 (s a, 1H), 6,75 (s a, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,66 (d a, J = 6,5 Hz, 2H), 3,41 (s a, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,24 (d a, J = 7,2 Hz, 6H), 1,08 (s a, 6H), 0,99-0,85 (m, 3H), 0,79 (s a, 2H), 0,28 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 0,07 (d a, J = 4,0 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 27. MS (ESI) 614,1 (M+H).	Ej. 278 y 279
339	 Ácido 3-ciclobutoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,80 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,79 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,41 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,52 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,35 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 28. MS (ESI) 614,1 (M+H).	Ej. 278 y 279

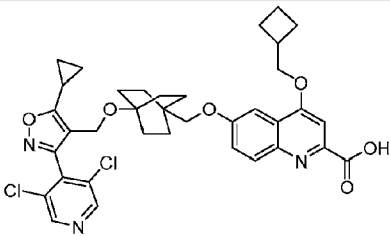
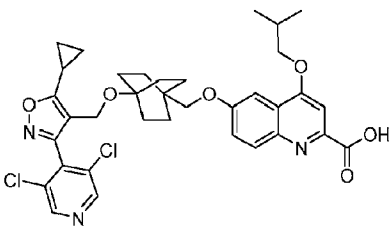
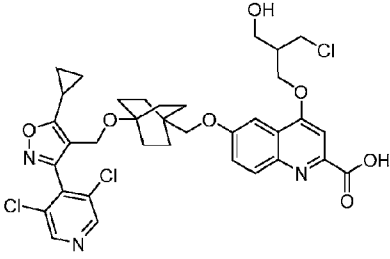
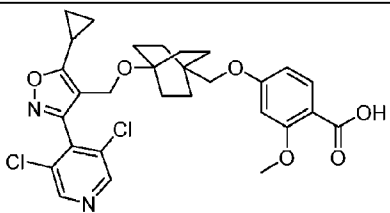
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
340	 Ácido 3-ciclopropoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,85 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,98 (dt, J = 5,7, 3,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 6H), 1,46-1,32 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,86-0,74 (m, 2H), 0,68 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 46. MS (ESI) 600,2 (M+H).	Ej. 278 y 279
341	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenoxi)propanoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 6,75 (s, 4H), 4,54 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,48 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,42 (d a, J = 6,4 Hz, 3H), 1,34 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 587,2 (M+H).	Ej. 276
342	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,52 (s a, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 33. MS (ESI) 624,2 (M+H).	Ej. 104
343	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,02 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,56 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 75. MS (ESI) 594,0 (M+H).	Ej. 104

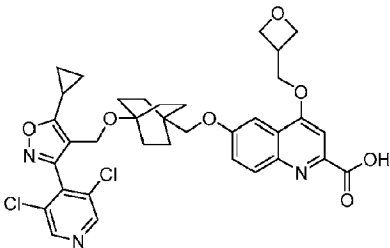
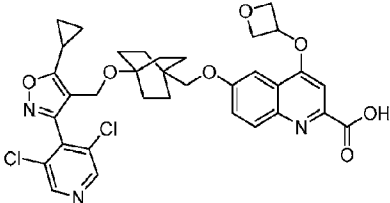
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
344	 Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,10 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 6H), 1,48-1,32 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,9 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 17. MS (ESI) 664,3 (M+H).	Ej. 276
345	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 6H), 1,50 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,8 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 14. MS (ESI) 638,2 (M+H).	Ej. 276
346	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,07 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,42 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,24 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,60 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,40 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,20 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,12 (d a, J = 2,7 Hz, 2H), 0,69 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 0,48 (d a, J = 4,3 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 664,4 (M+H).	Ej. 276
347	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etilquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,45 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,10 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,57 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,43-1,27 (m, 9H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 622,3 (M+H).	Ej. 276

(continuación)

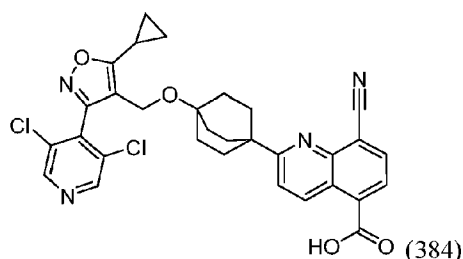
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
353	 Ácido 4-(ciclobutilmetoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,02 (s a, 1H), 7,58-7,40 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 4,30 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,14 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92 (s a, 4H), 1,54 (s a, 6H), 1,33 (s a, 6H), 1,22-1,12 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 11. MS (ESI) 678,4 (M+H).	Ej. 276
355	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isobutoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,20 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,54 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,34 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 6,7 Hz, 6H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 666,1 (M+H).	Ej. 276
356	 Ácido 4-(3-cloro-2-(hidroximetil) propoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,02 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,55 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,42-1,28 (m, 6H), 1,22-1,12 (m, 2H), 1,11-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 110. MS (ESI) 716,2 (M+H).	Ej. 354
358	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 573,1 (M+H).	Ej. 276

(continuación)

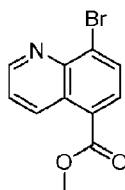
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
360	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(oxetan-3-ilmetoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s a, 2H), 8,04 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d a, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 4,38 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,20 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,58 (d a, J = 3,4 Hz, 6H), 1,40 (s a, 6H), 1,16 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 680,1 (M+H).	Ej. 276
361	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,00 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,63 (quint., J = 5,1 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,73 (dd, J = 7,3, 4,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,56 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,45-1,30 (m, 6H), 1,23-1,12 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 71. MS (ESI) 666,3 (M+H).	Ej. 276

EJEMPLO 384

5 Ácido 8-ciano-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



10 ETAPA A. Producto intermedio 384A. Preparación de 8-bromoquinolin-5-carboxilato de metilo

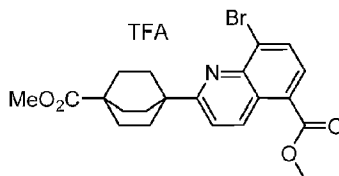


15 Una solución de ácido 3-amino-4-bromobenzoico (3,6 g, 17 mmol), glicerol (2,4 ml, 33 mmol) y sal sódica del ácido 3-nitrobencenosulfónico (11 g, 50 mmol) en H₂SO₄ (ac.) al 75 % (40 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h y 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió MeOH (40 ml). La reacción se agitó a 60 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua enfriada con hielo y se basificó con NH₄OH (ac.) 12 M. Se añadió EtOAc y la solución se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de

30 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 14 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,48-9,35 (m, 1H), 9,10 (dd, *J* = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 8,17-8,05 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). MS (ESI) 265,8, 267,8 (M+H).

5

ETAPA B. Producto intermedio 384B. Preparación de 8-bromo-2-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo, TFA



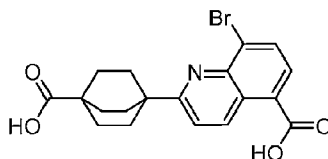
10

A una solución del producto intermedio 384A (1,8 g, 6,6 mmol), nitrato de plata (0,84 g, 4,9 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (2,1 g, 9,9 mmol) en H₂SO₄ (ac.) al 10 % (27 ml) a 75 °C se le añadió gota a gota a gota una solución de persulfato de amonio (2,3 g, 9,9 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se basificó con NH₄OH (ac.) 12 M. La solución se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5 u C18 21,2 x 100 mm; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil A = 10:90 de MeOH:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: 40 a 100 % de B durante 10 min, después una retención de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 3,9 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. MS (ESI) 432,0, 434,0 (M+H).

15

20

ETAPA C. Producto intermedio 384C. Preparación de ácido 8-bromo-2-(4-carboxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



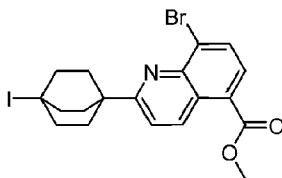
25

A una solución del producto intermedio 384B (0,78 g, 1,4 mmol) en THF (14 ml) y MeOH (14 ml) se le añadió NaOH (ac.) 1 M (8,5 ml, 8,5 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se acidificó con HCl (ac.) 1 M. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 0,83 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 0,30-0,21 (m, 6H), 0,16-0,06 (m, 6H). MS (ESI) 403,9, 405,9 (M+H).

30

ETAPA D. Producto intermedio 384D. Preparación de 8-bromo-2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo

35



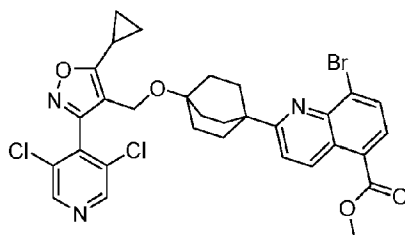
Una solución del producto intermedio 384C (0,34 g, 0,83 mmol), diacetato de yodobenceno (0,35 g, 1,1 mmol) y yodo (0,53 g, 2,1 mmol) en clorobenceno (42 ml) se agitó a 85 °C y se irradió con LED azul. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material en bruto se disolvió en DMF (9 ml), después se añadieron K₂CO₃ (0,35 g, 2,5 mmol) y yodometano (0,10 ml, 1,7 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua (5x) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 80 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 0,48 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. MS (ESI) 499,9, 501,9 (M+H).

40

45

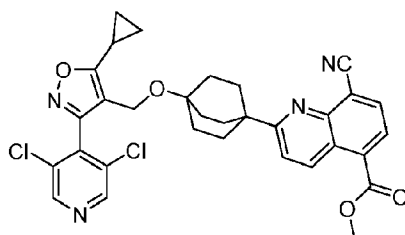
ETAPA E. Producto intermedio 384E. Preparación de 8-bromo-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2] octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo

50



- 5 A una solución de (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol (0,10 g, 0,36 mmol) y el producto intermedio 384D (0,12 g, 0,24 mmol) en DCE (0,47 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de plata (0,12 g, 0,47 mmol) seguido de 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,21 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial de presión a 100 °C durante 3 h y se enfrió a ta. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa (cartucho de gel de sílice de fase inversa C-18 de 24 g; A = Agua con TFA al 0,1 %, B = MeOH con TFA al 0,1 %, grad. de 15 min; 20 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, 0,092 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,23 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,04 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,21-2,01 (m, 7H), 1,68-1,52 (m, 6H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 656,0, 658,0 (M+H).

- 15 ETAPA F. Producto intermedio 384F. Preparación de 8-ciano-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2] octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



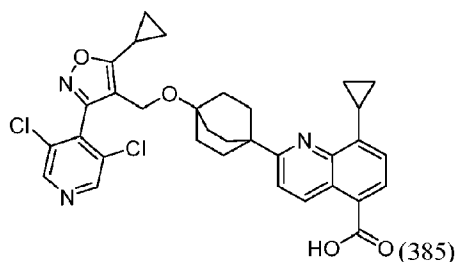
- 20 Un vial de presión que contenía metil producto intermedio 384E (0,015 g, 0,023 mmol), Xantphos (2,6 mg, 4,6 μmol), Pd₂(dba)₃ (4,2 mg, 4,6 μmol) y cianuro de cinc (5,4 mg, 0,046 mmol) se purgó con nitrógeno (3x) y se añadió DMF anhidra (0,23 ml). El vial de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se recogió sin más purificación.

- 25 ETAPA G. EJEMPLO 384

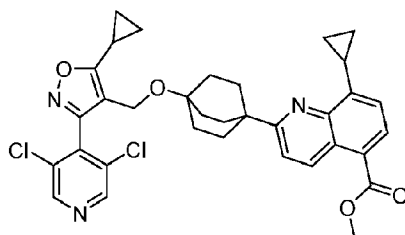
- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 384F donde sea apropiado: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (d a, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (d a, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d a, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 820. MS (ESI) 589,1 (M+H).

- EJEMPLO 385

- 35 Ácido 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico



- 40 ETAPA A. Producto intermedio 385A. Preparación de 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



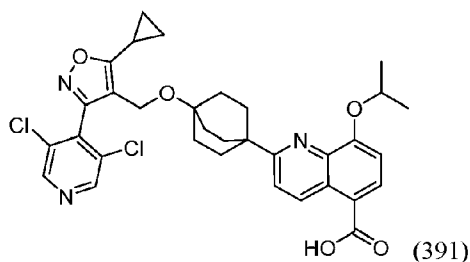
A un vial de presión se le añadió ácido ciclopropilborónico (2,9 mg, 0,034 mmol), el producto intermedio 384E (0,015 g, 0,023 mmol), K_3PO_4 (0,015 g, 0,068 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,3 mg, 1,1 μ mol). El vial se purgó con nitrógeno (3x), después se añadieron tolueno (0,28 ml) y agua desgasificada (0,028 ml). El vial de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se recogió sin más purificación.

10 ETAPA B. EJEMPLO 385

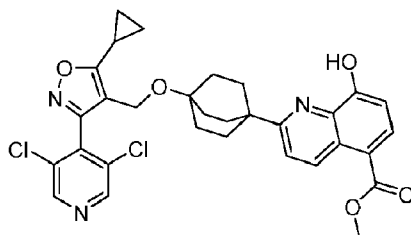
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 385A donde sea apropiado: RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,54-9,04 (m, 1H), 8,86 (s a, 2H), 8,25-7,86 (m, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,48 (s a, 1H), 2,33 (s a, 1H), 1,99 (s a, 6H), 1,48 (s a, 6H), 1,17 (d a, J = 4,6 Hz, 4H), 1,10 (d a, J = 2,7 Hz, 2H), 0,91 (s a, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 13. MS (ESI) 604,3 (M+H).

EJEMPLO 391

20 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-isopropoxiquinolin-5-carboxílico



25 ETAPA A. Producto intermedio 391A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxilato de metilo

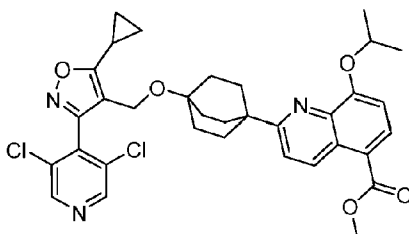


30 Etapa 1: A un vial de presión se le añadió el producto intermedio 384E (0,056 g, 0,085 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,043 g, 0,17 mmol), acetato potásico (0,033 g, 0,34 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (3,5 mg, 4,3 μ mol). El vial se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió DMF (0,6 ml) y el vial se tapó y la reacción se agitó a 95 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto de éster de boronato en bruto se llevó adelante sin más purificación.

35 Etapa 2: A una solución del producto de la etapa 1 anterior (0,060 g, 0,085 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (ac.) al 30 % (0,087 ml, 0,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución (ac.) sat. de sulfito sódico. El producto se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,032 g, 0,053 mmol,

63 % de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 6H), 1,69-1,56 (m, 6H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H). MS (ESI) 594,1 (M+H).

- 5 ETAPA B. Producto intermedio 391B. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-isopropoxiquinolin-5-carboxilato de metilo



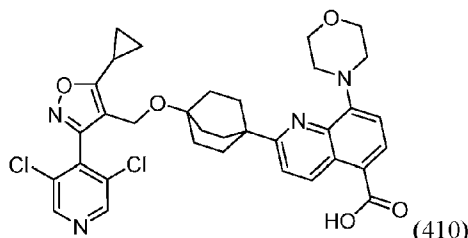
- 10 A una solución del producto intermedio 391A (0,016 g, 0,027 mmol) en acetonitrilo (0,27 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,011 g, 0,081 mmol) y 2-yodopropano (8,1 µl, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró y se recogió sin más purificación. MS (ESI) 636,2 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 391

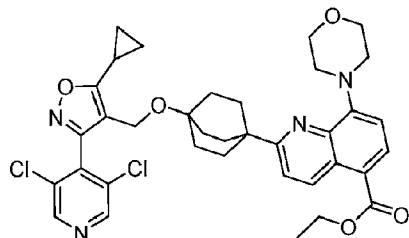
- 15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 391B donde sea apropiado: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,16 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 6H), 1,54-1,42 (m, 6H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 14. MS (ESI) 622,2 (M+H).

EJEMPLO 410

- 25 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-5-carboxílico



- 30 ETAPA A. Producto intermedio 410A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-5-carboxilato de etilo



- 35 A un vial de presión se le añadió el producto intermedio 384E (0,020 g, 0,030 mmol), carbonato de cesio (0,019 g, 0,060 mmol) y precatalizador RuPhos de 2ª generación (1,2 mg, 1,5 µmol). El vial se purgó con nitrógeno (3x) y se añadieron 1,4-dioxano (0,30 ml) y morfolina (0,013 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se recogió sin más purificación. MS (ESI) 677,4 (M+H).

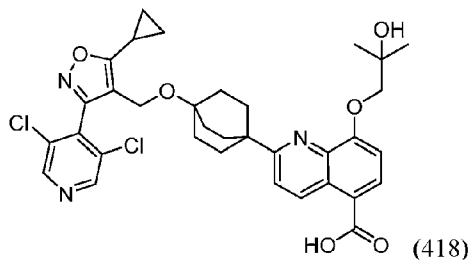
- 40 ETAPA B. EJEMPLO 410

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 410A donde sea apropiado: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,83 (s,

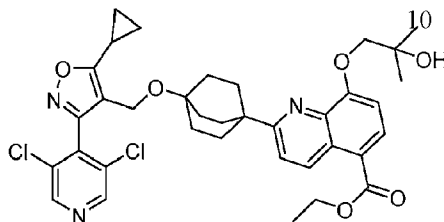
2H), 8,11 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d a, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,07 (d a, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,86 (s a, 4H), 3,63-3,40 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 6H), 1,55-1,39 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 36. MS (ESI) 649,1 (M+H).

5 EJEMPLO 418

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-5-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 418A. Preparación de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-5-carboxilato de etilo



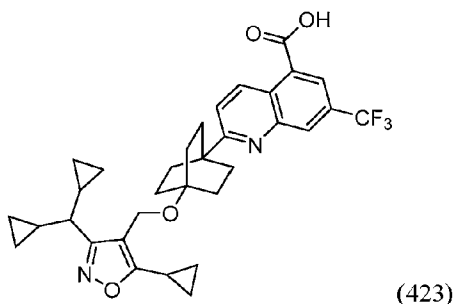
A una solución de 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxi-quinolin-5-carboxilato de etilo (21 mg, 0,035 mmol) y K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,033 ml) se le añadió 2,2-dimetiloxirano (9,2 μ l, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C (microondas) durante 35 min. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de presión y se añadió DMF (0,35 ml) seguido de más 2,2-dimetiloxirano (9,2 μ l, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C (calentamiento convencional) durante 18 h. Se añadió más 2,2-dimetiloxirano (62 μ l, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto en bruto se llevó adelante sin más purificación. MS (ESI) 680,4 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 418

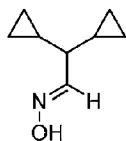
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 418A donde sea apropiado: RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,24 (d a, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,80 (s a, 2H), 8,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 652,3 (M+H).

EJEMPLO 423

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(díciclopropilmetil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2] octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico

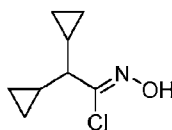


ETAPA A. Producto intermedio 423A. Preparación de (E)-2,2-diciclopropilacetaldehído oxima



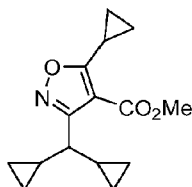
- 5 Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 24 mmol) a una solución de 2,2-diciclopropilacetaldehído (2,0 g, 16 mmol) en piridina (8 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 12 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,32-0,11 (m, 4H), 0,09-0,13 (m, 4H)
- 10

ETAPA B. Producto intermedio 423B. Preparación de cloruro de (Z)-2,2-diciclopropil-N-hidroxiacetimidoilo



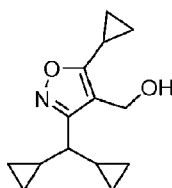
- 15 A una solución del producto intermedio 423A (1,7 g, 12 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió NCS (2,0 g, 15 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 40 °C. Después de 1,5 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 8,9 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,46 (s, 1H), 0,93-0,80 (m, 2H), 0,76-0,60 (m, 1H), 0,43 (dddd, J = 9,1, 8,0, 5,8, 4,5 Hz, 2H), 0,33-0,22 (m, 2H), 0,12 (dt, J = 5,6, 4,7 Hz, 2H), 0,05--0,06 (m, 2H).
- 20

- 25 ETAPA C. Producto intermedio 423C. Preparación de 5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxilato de metilo



- 30 A un matraz de 25 ml que contenía 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (0,75 g, 5,3 mmol) se le añadió Et₃N (1,4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió una solución del producto intermedio 423B en EtOH (3 ml) durante un periodo de 5 min. La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 3 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 2,6 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,69 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,54 (dd, J = 2,6, 2,0 Hz, 1H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 4H), 0,44-0,34 (m, 2H), 0,21 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 2H), 0,12 (dd, J = 9,5, 4,6 Hz, 2H), -0,01 (dd, J = 9,6, 4,3 Hz, 2H).
- 35
- 40 MS (ESI) 262,1 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 423D. Preparación de (5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil)isoxazol-4-il)metanol



- 45 A una solución del producto intermedio 423C (1,2 g, 4,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DIBAL-H (13 ml, 13 mmol) (solución 1 M en DCM) a -78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A esta mezcla se le añadió una

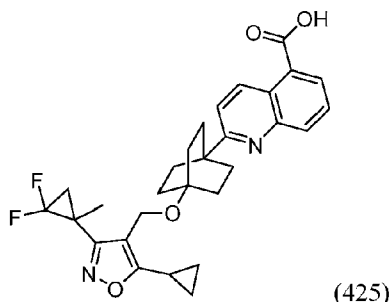
solución (ac.) de sal de Rochelle (aprox. 100 ml), y la mezcla se calentó a *ta* y se agitó. Después de 4 h, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 20 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,82 g, 3,5 mmol, 76 % de rendimiento.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,65 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,43 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,18 (dd, *J* = 4,8, 2,1 Hz, 2H), 1,08 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H), 0,34 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 2H), 0,20 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 2H). MS (ESI) 234,0 (M+H).

10 ETAPA E. EJEMPLO 423

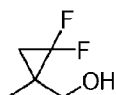
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 384, sustituyendo el producto intermedio 423D y 7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxilato de metilo donde sea apropiado: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (d a, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (d a, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,04 (d a, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,76 (s a, 6H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,13 (dd a, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,90 (d a, *J* = 2,6 Hz, 2H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,28-0,20 (m, 4H), 0,02 (d a, *J* = 5,5 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 67. MS (ESI) 581,4 (M+H).

20 EJEMPLO 425

Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico

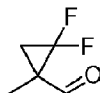


25 ETAPA A. Producto intermedio 425A. Preparación de (2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metanol



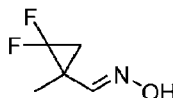
A una suspensión de LAH (0,17 g, 4,5 mmol) en THF (8 ml) se le añadió gota a gota a gota una solución de ácido 2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carboxílico (0,61 g, 4,5 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a *ta* y se agitó. Después de 4 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (0,17 ml), seguido de NaOH (ac.) al 15 % (0,17 ml). Después de agitar 15 min, se añadió MgSO₄ sólido. Después de agitar otros 15 min, la reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 4,3 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 3,72-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,31 (dd, *J* = 2,9, 1,5 Hz, 3H), 1,24 (ddd, *J* = 13,8, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,07 (ddd, *J* = 12,1, 7,8, 4,1 Hz, 1H).

40 ETAPA B. Producto intermedio 425B. Preparación de 2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carbaldehído



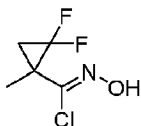
Se añadió PCC (0,64 g, 3,0 mmol) a una solución del producto intermedio 425A (0,33 g, 2,7 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con DCM (10 ml) y el filtrado resultante se llevó a las etapas siguientes sin más procesamiento o caracterización.

45 ETAPA C. Producto intermedio 425C. Preparación de (E)-2,2-difluoro-1-metilciclopropan-1-carbaldehído oxima



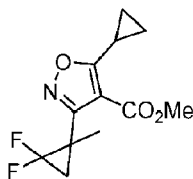
Se añadió piridina (2,6 ml, 32 mmol) a una solución del producto intermedio 425B (0,32 g, 2,7 mmol) en DCM (20 ml). A esta mezcla se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,28 g, 4,1 mmol). Después de agitar durante 3,5 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 2,1 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un semisólido verduzco. MS (ESI) 136,0 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 425C. Preparación de cloruro de (Z)-2,2-difluoro-N-hidroxi-1-metilciclopropan-1-carbimidoilo



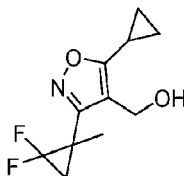
A una solución del producto intermedio 425B (0,29 g, 2,2 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NCS (0,32 g, 2,4 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 40 °C. Después de 2,5 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,885 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) 169,9 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 425D. Preparación de 5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A un vial que contenía 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (140 mg, 0,97 mmol) se le añadió Et_3N (250 μl , 1,8 mmol). La mezcla se agitó a ta. Después de 20 min, se añadió una solución del producto intermedio 425C (150 mg, 0,89 mmol) en EtOH (0,5 ml) tras lo cual la solución transparente se convirtió en una suspensión. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,58 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,97-3,85 (m, 3H), 2,91-2,73 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 13,0, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 4H). MS (ESI) 258,1 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 425E. Preparación de (5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)metanol



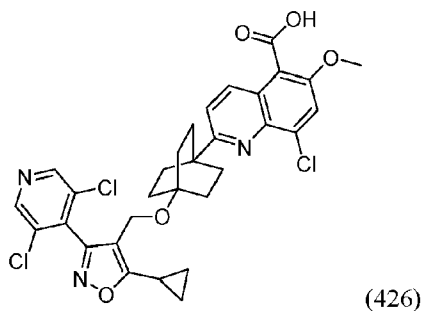
A una solución del producto intermedio 425D (150 mg, 0,58 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DIBAL-H (1,6 ml, 1,6 mmol) (solución 1 M en DCM) a -78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A esta mezcla se le añadió una solución (ac). de sal de Rochelle (aprox. 5 ml), y la mezcla se calentó a ta y se agitó. Después de 2 h, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 4 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 4 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 0,39 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,60 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,56 (dd, J = 3,0, 1,9 Hz, 3H), 1,47 (ddd, J = 12,0, 8,0, 5,3 Hz, 1H), 1,14 (td, J = 3,1, 1,3 Hz, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). MS (ESI) 230,1 (M+H).

ETAPA F. EJEMPLO 425

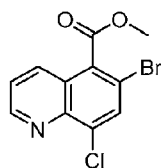
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 384, sustituyendo el producto intermedio 425E y quinolin-5-carboxilato de metilo donde sea apropiado: (3,7 mg, 0,0070 mmol, 13 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (t a, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80-7,58 (m, 2H), 4,45-4,24 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 7H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,88 (d a, J = 8,9 Hz, 6H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,52 (s a, 3H), 1,09 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 0,99 (d a, J = 7,0 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3400. MS (ESI) 509,3 (M+H).

EJEMPLO 426

Ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico

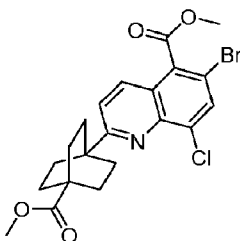


ETAPA A. Producto intermedio 426A. Preparación de 6-bromo-8-cloroquinolin-5-carboxilato de metilo



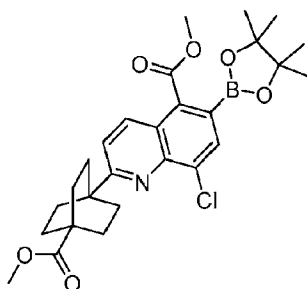
A una solución de ácido 6-bromo-8-cloroquinolin-5-carboxílico (2,6 g, 9,0 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió K₂CO₃ (3,7 g, 27 mmol) y yodometano (6,7 ml, 14 mmol) (solución 2 M en éter metílico de *t*-butilo). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 7,5 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,08 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H). MS (ESI) 301,9 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 426B. Preparación de 6-bromo-8-cloro-2-(4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



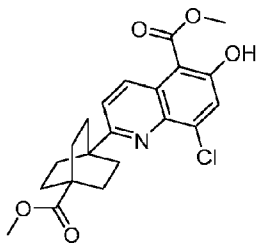
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 384B, sustituyendo el producto intermedio 426A donde sea apropiado: (0,79 g, 1,7 mmol, 39 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06-7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 6H), 2,01-1,93 (m, 6H). MS (ESI) 468,1 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 426C. Preparación de 8-cloro-2-(4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



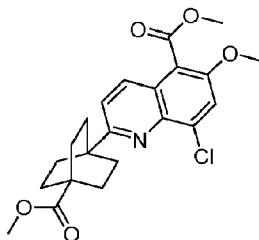
A un matraz de fondo redondo se le añadió el producto intermedio 426B (0,79 g, 1,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,65 g, 2,5 mmol), acetato potásico (0,50 g, 5,1 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,062 g, 0,085 mmol). El recipiente se purgó y se lavó abundantemente con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió 1,4-dioxano (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (aprox. 1,2 g, en bruto) en forma de una espuma de color pardo. MS (ESI) 514,3 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 426D. Preparación de 8-cloro-6-hidroxi-2-(4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



A una solución del producto intermedio 426C (0,87 g, 1,7 mmol) disuelto en EtOAc (34 ml) se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (ac.) al 30 % (1,7 ml, 17 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con disulfito sódico (ac.) sat. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 1,7 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,03-8,91 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 6H), 2,00-1,95 (m, 6H). MS (ESI) 404,1 (M+H).

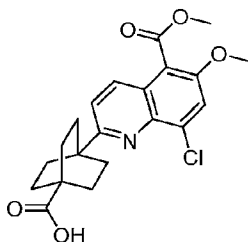
ETAPA E. Producto intermedio 426E. Preparación de 8-cloro-6-metoxi-2-(4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxilato de metilo



A una solución del producto intermedio 426D (250 mg, 0,62 mmol) y K₂CO₃ (260 mg, 1,9 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió yodometano (460 µl, 0,93 mmol) (solución 2 M en éter metílico de t-butilo). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = DCM, B = MeOH; grad. de 15 min; 100 % de A; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0,48 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 4,01 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,98-3,95 (m, 3H), 3,69 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,10-2,02 (m, 6H), 2,00-1,91 (m, 6H). MS (ESI) 418,2 (M+H).

ETAPA F. Producto intermedio 426F. Preparación de ácido 4-(8-cloro-6-metoxi-5-(metoxycarbonil)quinolin-2-

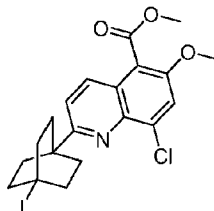
il)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



- 5 A una solución del producto intermedio 426E (200 mg, 0,48 mmol) disuelto en THF (4 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 2 M (ac.) (2,4 ml, 4,8 mmol). Después de agitar durante 18 h, los disolventes volátiles se concentraron. La fase acuosa resultante se acidificó con HCl 1 M (ac.) (pH ~3) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0,47 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 6H), 2,04-1,97 (m, 7H). MS (ESI) 418,2 (M+H). MS (ESI) 404,2 (M+H).

ETAPA G. Producto intermedio 426G. Preparación de 8-cloro-2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxilato de metilo

15



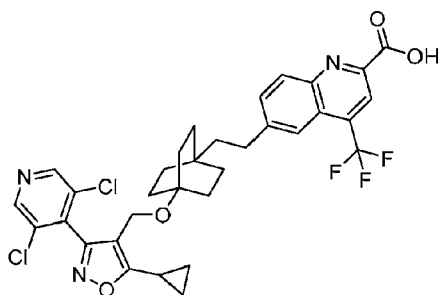
- A una solución del producto intermedio 426F (190 mg, 0,47 mmol) en clorobenceno (23 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (170 mg, 0,52 mmol) y yodo (360 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 85 °C y se irradió con LED azul. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,26 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 6H), 2,21-2,15 (m, 6H). MS (ESI) 485,7 (M+H).

ETAPA H. EJEMPLO 426

- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 426G y (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol: (3,7 mg, 0,0070 mmol, 13 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,06 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,97 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,49 (d a, J = 6,9 Hz, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 12. MS (ESI) 628,3 (M+H).

EJEMPLO 430

Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



(430)

40

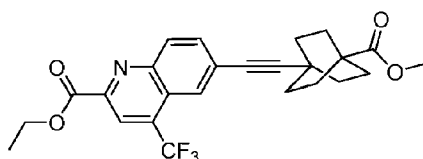
ETAPA A. Producto intermedio 430A. Preparación de 4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



- 5 A un matraz secado al horno se le añadió el producto intermedio 159B (120 mg, 0,61 mmol) y K_2CO_3 (170 mg, 1,2 mmol). Se añadió MeOH anhidro (2,4 ml) y la reacción se agitó en atmósfera de N_2 . Después de 30 min, se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (140 mg, 0,73 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,39 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,64 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,80 (s, 12H).

ETAPA B. Producto intermedio 430B. Preparación de 4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo

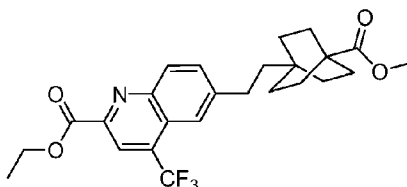
15



- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 130B, sustituyendo el producto intermedio 430A donde sea apropiado: (100 mg, 0,22 mmol, 91 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 4,58 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 12H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 460,6 (M+H).

- ETAPA C. Producto intermedio 430C. Preparación de 6-(2-(4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de etilo

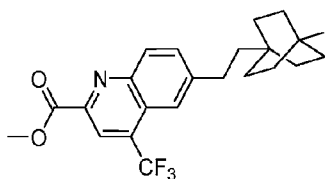
25



- Una solución del producto intermedio 430B (100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (7 ml) se purgó y se lavó abundantemente con N_2 . A esta mezcla se le añadió paladio sobre carbono (23 mg, 0,022 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz) y el recipiente se purgó y se lavó abundantemente otra vez con N_2 . La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (101,325 kPa (1 atm), balón). Después de 18 h, la mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió DDQ (150 mg, 0,65 mmol). Después de agitar 10 min, la reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH (ac.) 2 N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,065 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,48-8,46 (m, 1H), 8,37-8,29 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,83-2,75 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 6H), 1,58-1,52 (m, 9H). MS (ESI) 464,4 (M+H).

40

ETAPA D. Producto intermedio 430D. Preparación de 6-(2-(4-yodobiciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo



45

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 426G (Etapas F y G), sustituyendo el producto intermedio 430C donde sea apropiado: (19 mg, 0,037 mmol, 53 % de rendimiento)

(con impurezas). MS (ESI) 518,2 (M+H).

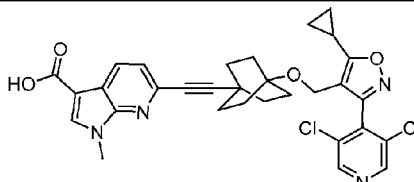
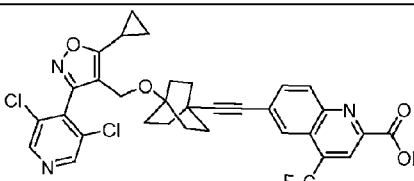
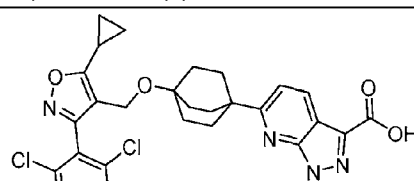
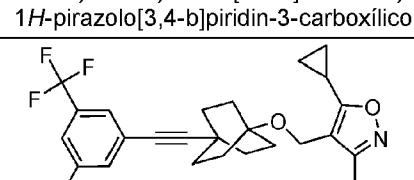
ETAPA F. EJEMPLO 430

- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 4 (Etapa E), haciendo reaccionar el producto intermedio 430D y (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol: (2,4 mg, 0,0040 mmol, 29 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87-8,68 (m, 2H), 8,40-8,07 (m, 2H), 7,85-7,63 (m, 2H), 4,33-4,09 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 6H), 1,37 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 1,31 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 660,3 (M+H).

10

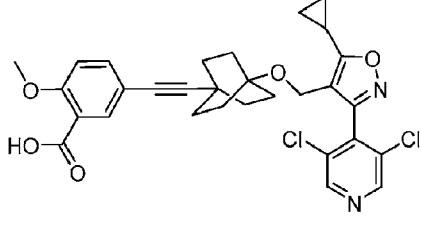
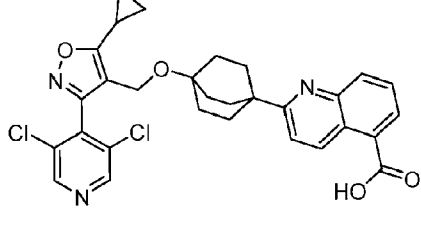
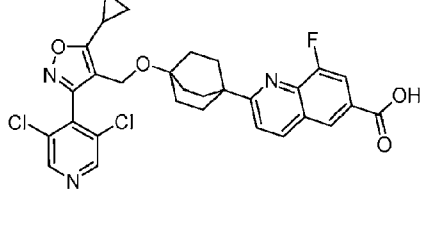
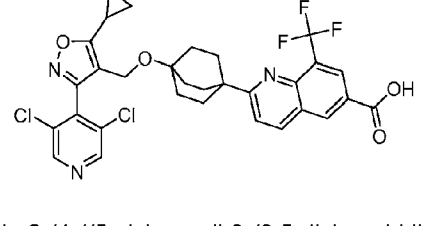
Los ejemplos siguientes (en la tabla 7) se prepararon según los métodos usados en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

Tabla 7

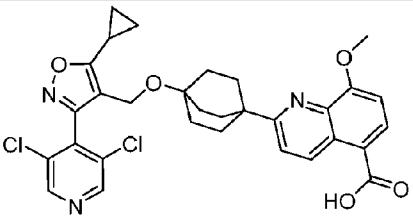
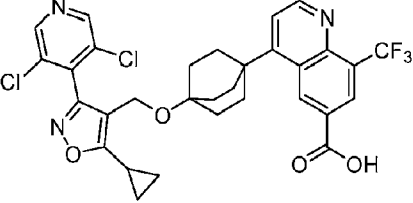
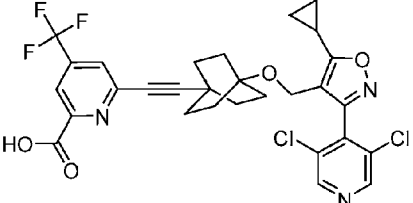
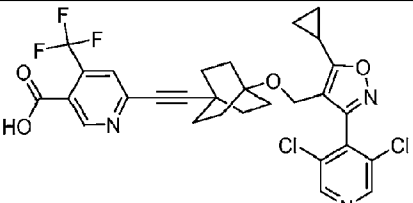
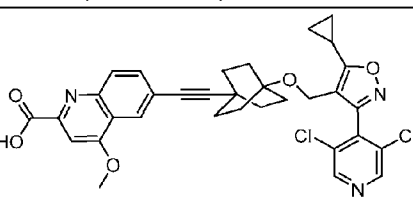
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
363	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s a, 2H), 8,25 (s a, 2H), 7,26 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,81 (s a, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 6H), 1,49-1,31 (m, 6H), 1,16 (s a, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 260. MS (ESI) 591,2 (M+H).	Ej. 130
364	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,36 (s a, 1H), 8,28 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 6H), 1,56-1,36 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 42. MS (ESI) 656 (M+H).	Ej. 130
365	 Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 6H), 1,63-1,42 (m, 6H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,10 (d a, J = 3,0 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 49. MS (ESI) 568,3 (M+H).	Ej. 384
366	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,53-3,27 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 6H), 1,56-1,35 (m, 6H), 1,15 (dt, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 27. MS (ESI) 605,1 (M+H).	Ej. 130

15

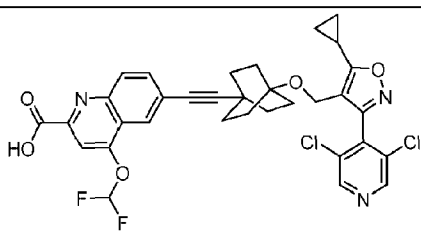
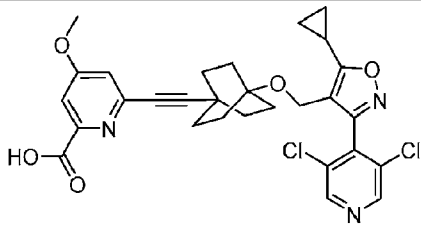
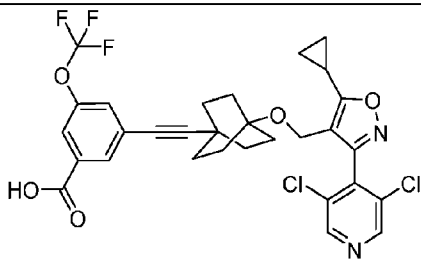
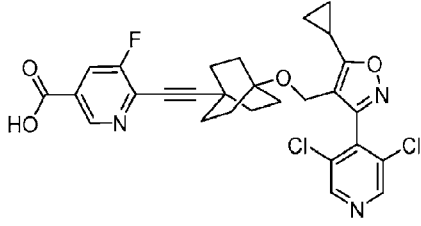
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
367	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etini)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 6H), 1,49-1,33 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 91. MS (ESI) 567,1 (M+H).	Ej. 130
368	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (d a, J = 4,2 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,15 (s a, 1H), 8,11 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 6H), 1,61-1,45 (m, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 36. MS (ESI) 564,1 (M+H).	Ej. 384
369	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-fluoroquinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,41 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 41. MS (ESI) 582,2 (M+H).	Ej. 384
370	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 6H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 56. MS (ESI) 632,2 (M+H).	Ej. 384

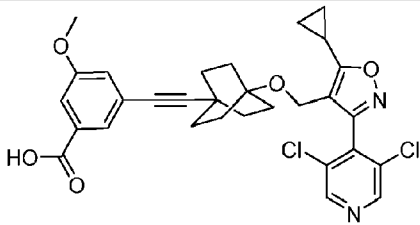
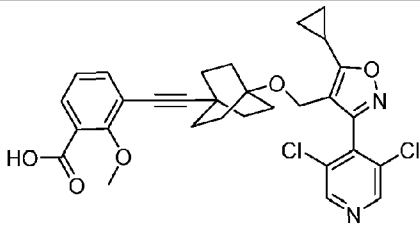
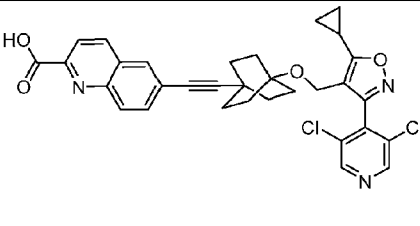
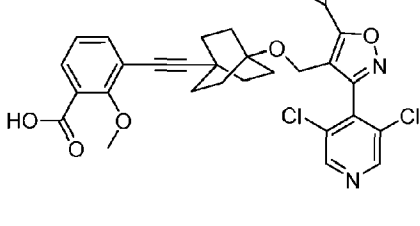
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
371	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 6H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,10 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 594,1 (M+H).	Ej. 384
372	 Ácido 4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,97 (d a, J = 4,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,51 (d a, J = 4,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,16 (s a, 6H), 1,63 (s a, 6H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,11 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 570. MS (ESI) 632,1 (M+H).	Ej. 384
373	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-(trifluorometil)picolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,22-7,90 (m, 1H), 7,87-7,54 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,99-1,75 (m, 6H), 1,40 (s a, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 460. MS (ESI) 606,2 (M+H).	Ej. 130
374	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-(trifluorometil)nicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 6H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 606,1 (M+H).	Ej. 130
375	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,86 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,46-1,36 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 57. MS (ESI) 618,1 (M+H).	Ej. 130

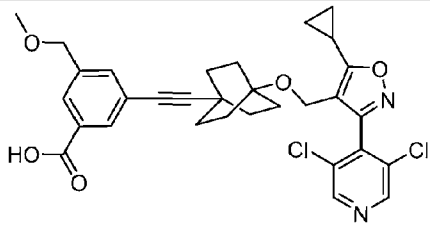
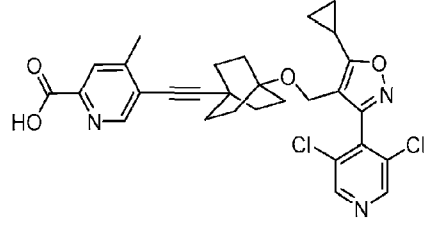
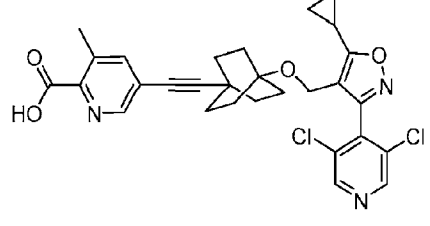
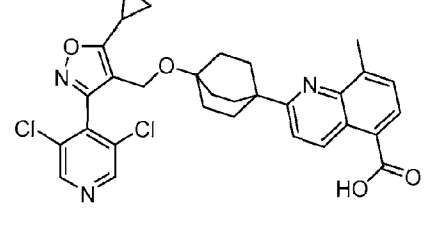
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
376	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 2H), 7,69-7,49 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 6H), 1,58-1,34 (m, 6H), 1,27-1,15 (m, 2H), 1,14-0,98 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 27. MS (ESI) 654 (M+H).	Ej. 130
377	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-4-metoxipicolínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 6H), 1,44-1,35 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 390. MS (ESI) 568,3 (M+H).	Ej. 130
378	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-5-(trifluorometoxi)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,80 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 621,1 (M+H).	Ej. 130
379	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-5-fluoronicotínico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,78 (s a, 1H), 8,01 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 6H), 1,50-1,38 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 240. MS (ESI) 556,2 (M+H).	Ej. 130

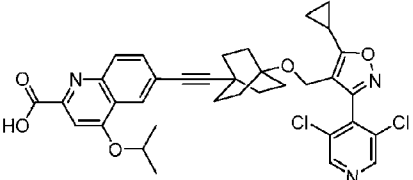
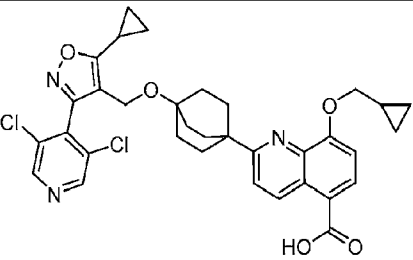
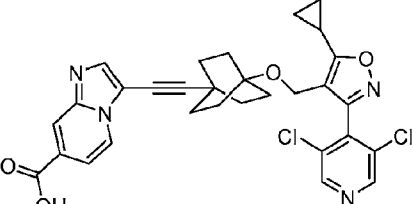
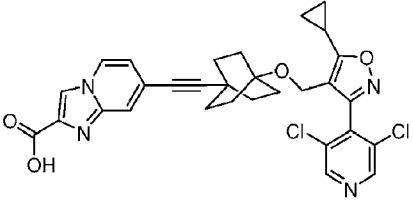
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
380	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-5-metoxibenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 130
381	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-2-metoxibenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,54 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 567,1 (M+H).	Ej. 130
382	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,46 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,06 (s a, 3H), 7,69 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 62. MS (ESI) 588,2 (M+H).	Ej. 130
383	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-2-metoxibenzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,36-1,23 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,08-0,99 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 820. MS (ESI) 567,1 (M+H).	Ej. 130

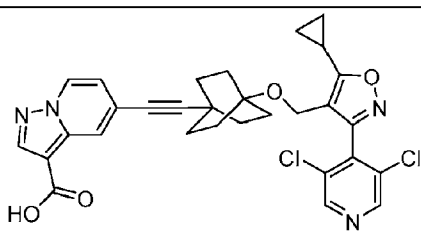
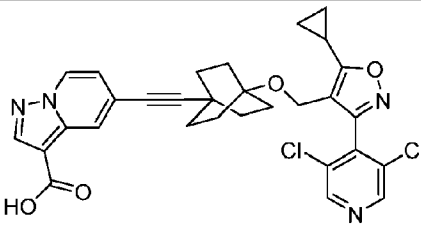
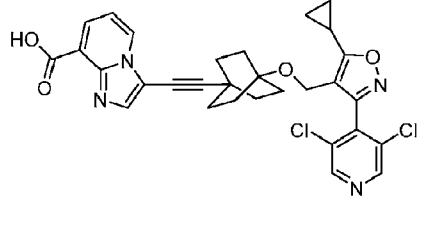
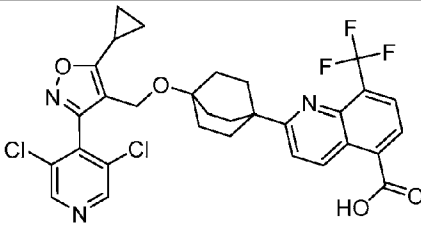
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
386	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-(metoximetil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 6H), 1,44-1,29 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 31. MS (ESI) 581,4 (M+H).	Ej. 130
387	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-metilpicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,47 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,35 (s a, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 6H), 1,46-1,31 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 57. MS (ESI) 552 (M+H).	Ej. 130
388	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-metilpicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s a, 2H), 7,40-7,06 (m, 2H), 4,13 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s a, 1H), 1,64-1,19 (m, 12H), 1,13 (s a, 2H), 1,03 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 55. MS (ESI) 552,2 (M+H).	Ej. 130
389	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metilquinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,09 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 6. MS (ESI) 578,1 (M+H).	Ej. 385

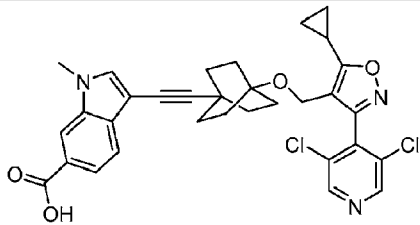
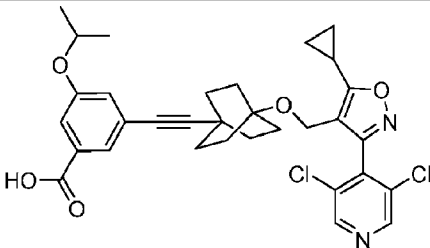
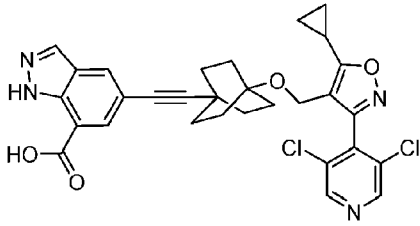
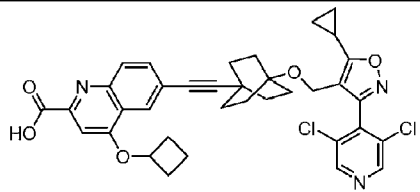
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
390	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,85 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,43 (d a, J = 5,8 Hz, 6H), 1,40 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 646,3 (M+H).	Ej. 130
392	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(ciclopropilmetoxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,11 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,15 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (td, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 6H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,67-0,56 (m, 2H), 0,52-0,39 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 634,1 (M+H).	Ej. 391
393	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,29 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 6H), 1,46-1,33 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 270. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
394	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,58-8,26 (m, 2H), 7,63-7,38 (m, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 577,3 (M+H).	Ej. 130

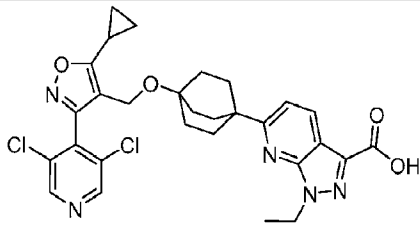
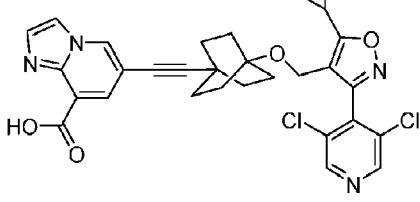
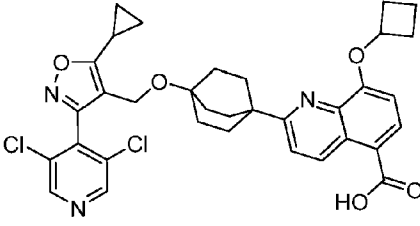
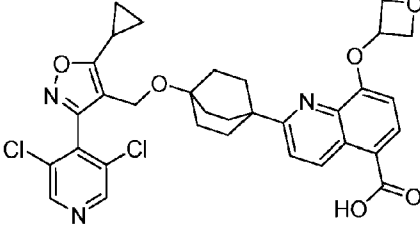
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
395	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,76 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 6,96 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,30 (s a, 1H), 1,95-1,75 (m, 6H), 1,39 (s a, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 577,2 (M+H).	Ej. 130
396	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 2H), 8,55 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,30 (s a, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1100. MS (ESI) 591,3 (M+H).	Ej. 130
397	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 6H), 1,50-1,35 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 48. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
398	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,12 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 30. MS (ESI) 632,1 (M+H).	Ej. 384

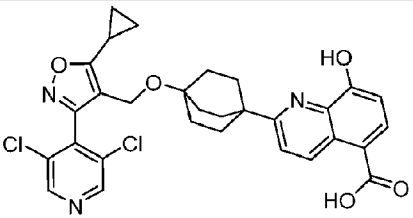
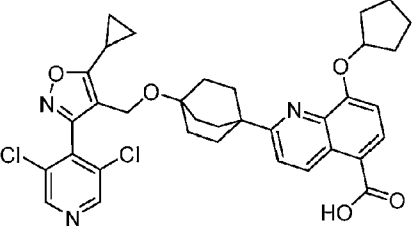
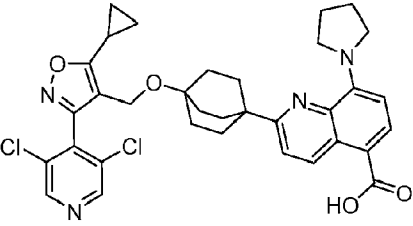
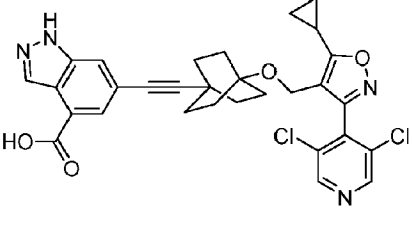
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
399	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s a, 1H), 1,86 (d a, J = 7,5 Hz, 6H), 1,42 (s a, 6H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 83. MS (ESI) 590,1 (M+H).	Ej. 130
400	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-isopropoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s a, 2H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,01 (s a, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,19 (s a, 2H), 2,26 (s a, 1H), 1,81 (s a, 6H), 1,39 (s a, 6H), 1,25 (d a, J = 5,6 Hz, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 29. MS (ESI) 595,3 (M+H).	Ej. 130
401	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1H-indazol-7-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,60 (s a, 1H), 2,28 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 1,91-1,72 (m, 6H), 1,46-1,33 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 74. MS (ESI) 577,2 (M+H).	Ej. 130
402	 Ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,17-5,03 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 7H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 658,1 (M+H).	Ej. 130

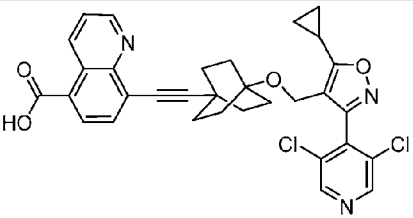
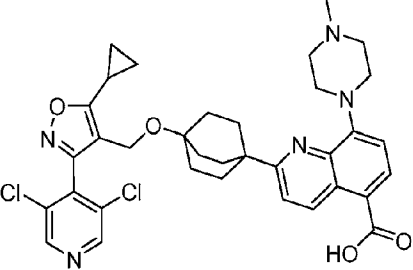
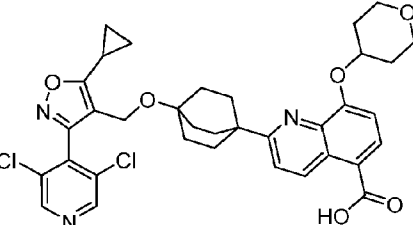
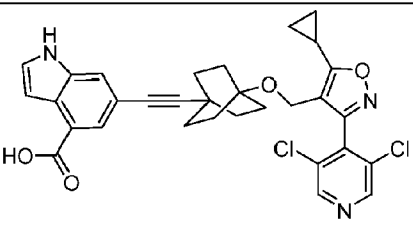
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
403	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,32 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 6H), 1,54-1,38 (m, 9H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4. MS (ESI) 582,3 (M+H).	Ej. 384
404	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 6H), 1,48-1,37 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 140. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130
405	 Ácido 8-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,15 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 6H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 28. MS (ESI) 634,3 (M+H).	Ej. 391
406	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,13 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 5,05 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 4,73-4,60 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 5H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 5H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 54. MS (ESI) 636,2 (M+H).	Ej. 391

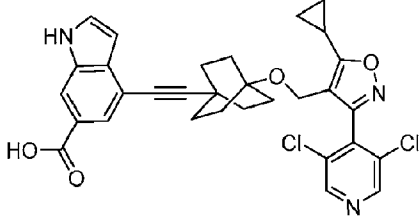
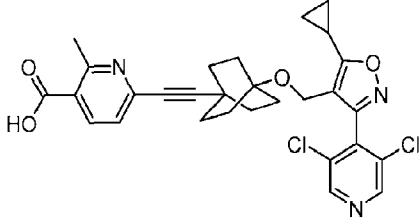
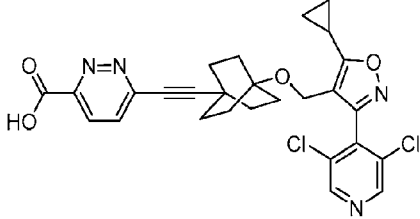
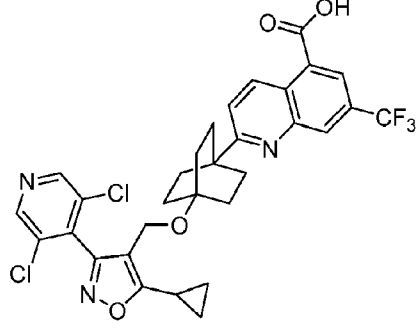
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
407	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,17 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 6H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 19. MS (ESI) 580,3 (M+H).	Ej. 391
408	 Ácido 8-(ciclopentiloxi)-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,17 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 8H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 10. MS (ESI) 648,3 (M+H).	Ej. 391
409	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(pirrolidin-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 8H), 1,54-1,38 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 81. MS (ESI) 633,1 (M+H).	Ej. 410
411	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinizil)-1H-indazol-4-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,37 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,47-1,32 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 89. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 130

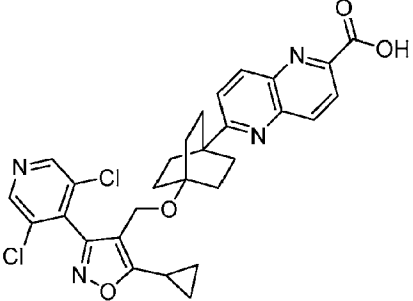
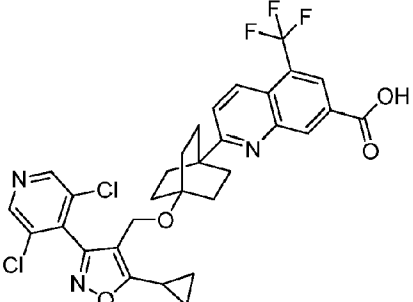
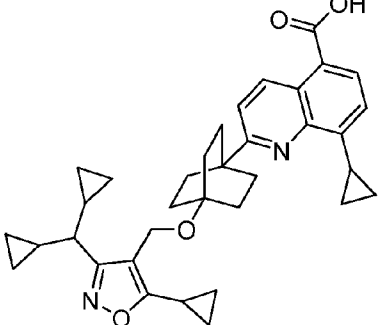
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
412	 Ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 8,99 (d a, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 10. MS (ESI) 588,3 (M+H).	Ej. 130
413	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,85 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d a, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,64-2,53 (m, 6H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s a, 6H), 1,83 (s a, 2H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 662,1 (M+H).	Ej. 410
414	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (d a, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,13 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d a, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 2,33 (s a, 1H), 2,10-1,87 (m, 10H), 1,75 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (d a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 29. MS (ESI) 664,3 (M+H).	Ej. 391
415	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1H-indol-4-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,44 (s a, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,53 (s a, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 6H), 1,44-1,29 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 63. MS (ESI) 576,4 (M+H).	Ej. 130

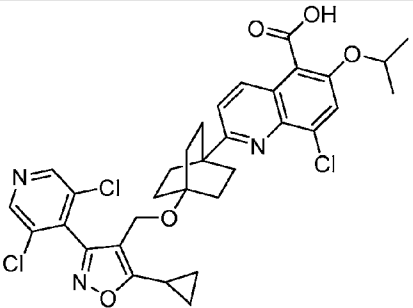
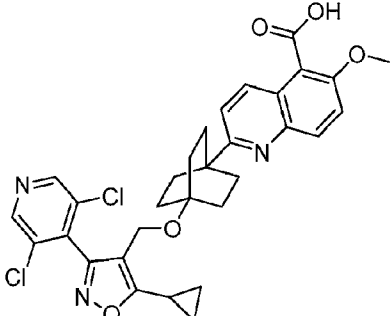
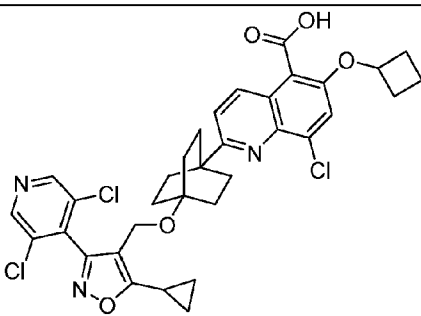
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
416	 Ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1H-indol-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s a, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 6H), 1,49-1,35 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 40. MS (ESI) 576,2 (M+H).	Ej. 130
417	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-2-metilnicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,84 (d a, J = 6,6 Hz, 6H), 1,41 (s a, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 552,2 (M+H).	Ej. 130
419	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)piridazin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,16-7,96 (m, 1H), 7,74 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,11-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2000. MS (ESI) 539,2 (M+H).	Ej. 130
420	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,57-1,47 (m, 6H), 1,17 (dd a, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3. MS (ESI) 632,1 (M+H)	Ej. 384

(continuación)

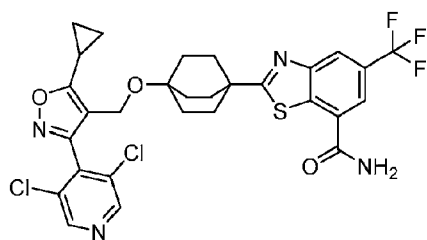
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
421	 Ácido 6-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,42 (dd a, J = 15,6, 8,9 Hz, 2H), 8,28 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,34 (t a, J = 4,7 Hz, 1H), 2,06-1,92 (m, 6H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,11 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 53. MS (ESI) 565,2 (M+H)	Ej. 384
422	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)quinolin-7-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,32 (t a, J = 5,0 Hz, 1H), 2,07-1,97 (m, 6H), 1,57-1,50 (m, 6H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 360. MS (ESI) 632,1 (M+H)	Ej. 384
424	 Ácido 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26-8,95 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,27 (s a, 1H), 2,12-1,98 (m, 7H), 1,81-1,69 (m, 6H), 1,43 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,15-1,07 (m, 4H), 0,98 (dd a, J = 8,1, 2,6 Hz, 2H), 0,88 (s a, 4H), 0,52-0,40 (m, 2H), 0,28-0,13 (m, 4H), 0,01 (d a, J = 5,2 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 500. MS (ESI) 553,2 (M+H)	Ej. 384

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
427	 Ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-isopropoxiquinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,06 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,56-1,45 (m, 6H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,10 (d a, J = 2,8 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 5. MS (ESI) 656,1 (M+H)	Ej. 426
428	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,00 (dd a, J = 11,9, 9,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 6H), 1,48-1,42 (m, 6H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 594,1 (M+H)	Ej. 426
429	 Ácido 8-cloro-6-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s a, 2H), 8,08 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 5,6 Hz, 2H), 4,91 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,42 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 2,30 (s a, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,98 (s a, 6H), 1,80 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 1,64 (d a, J = 10,0 Hz, 1H), 1,50 (s a, 6H), 1,17 (d a, J = 4,3 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4. MS (ESI) 668,3 (M+H)	Ej. 426

EJEMPLO 435

5 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo (trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida [2.2.2] octan-1-il)-5-



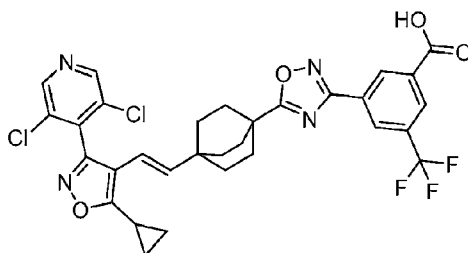
(435)

A una solución en agitación del ejemplo 434 (20 mg, 0,031 mmol) y DMF (1 ml) se le añadió BOP (17 mg, 0,038 mmol), cloruro de amonio (17 mg, 0,31 mmol) y Et₃N (0,022 ml, 0,16 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó.

- 5 Después de 12 h, el disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: acetato amónico 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 10-40 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 6,6 µmol, 21 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,59 (s a, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,92 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 6H), 1,63-1,46 (m, 6H), 1,21-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 460. MS (ESI) 637 (M+H).

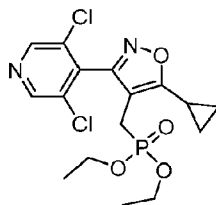
EJEMPLO 436

- 15 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico



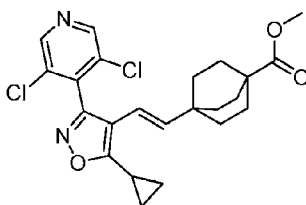
(436)

- 20 ETAPA A. Producto intermedio 436A. Preparación de ((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metil)fosfonato de dietilo



- 25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194G, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol donde sea apropiado: (800 mg, 2,0 mmol, 52 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 4H), 2,97 (d, J = 20,00 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 8H). MS (ESI) 405 (M+H).

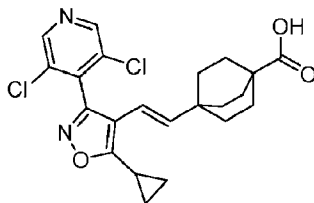
- 30 ETAPA B. Producto intermedio 436B. Preparación de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de (E)-metilo



- 35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194H, haciendo reaccionar el producto intermedio 436A y el producto intermedio 159B: (0,085 g, 0,19 mmol, 73 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 2H), 5,99 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 16,8 Hz,

1H), 3,54 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,26-1,14 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 436C. Preparación de ácido (E)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



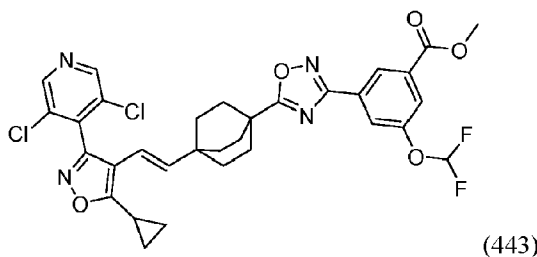
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159E, sustituyendo el producto intermedio 436B donde sea apropiado: (0,06 g, 0,138 mmol, 88 % de rendimiento, sólido de color blanco). MS (ESI) 433 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 436

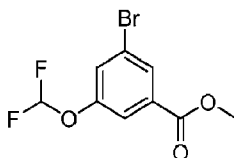
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 436C y el producto intermedio 264B: (10 mg, 0,016 μ mol, 53 % de rendimiento). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 645 (M+H).

EJEMPLO 443

3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoato de (E)-metilo

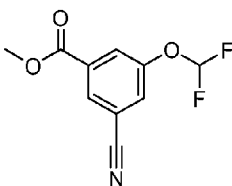


ETAPA A. Producto intermedio 443A. Preparación de 3-bromo-5-(difluorometoxi)benzoato de metilo



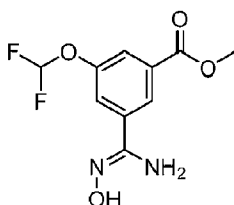
A una solución en agitación de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (900 mg, 3,9 mmol) (Park, K. *et al.*, documento WO 2014/112798) en DMF (18 ml) se le añadió carbonato potásico (540 mg, 3,9 mmol) seguido de clorodifluoroacetato de metilo (560 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 1,2 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. MS (ESI) 281 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 443B. Preparación de 3-ciano-5-(difluorometoxi)benzoato de metilo



A una solución del producto intermedio 443A (350 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (170 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 0,62 mmol, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,64-7,26 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

ETAPA C. Producto intermedio 443C. Preparación de (Z)-3-(difluorometoxi)-5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo



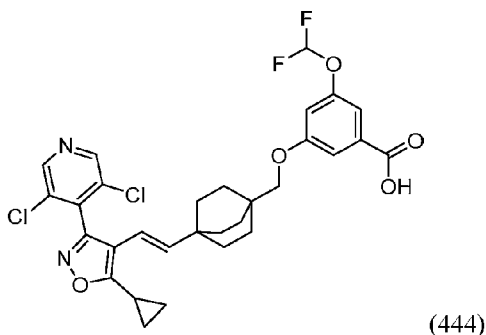
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, usando el producto intermedio 443B como material de partida: (60 mg, 0,21 mmol, 41 % de rendimiento, sólido de color blanco). MS (ESI) 261 (M+H).

ETAPA D. EJEMPLO 443

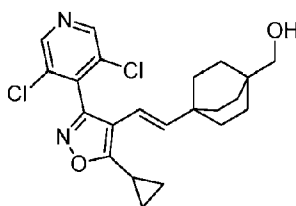
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 436C y el producto intermedio 443C: (20 mg, 0,031 mmol, 41 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,37 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,08-1,87 (m, 6H), 1,61-1,41 (m, 6H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,15-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 49. MS (ESI) 643 (M+H).

EJEMPLO 444

Ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico

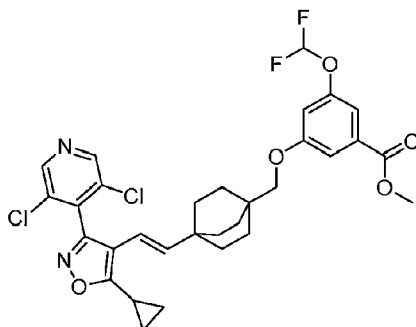


ETAPA A. Producto intermedio 444A. Preparación de (E)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



Una solución del producto intermedio 436B (65 mg, 0,15 mmol) en DCM (8 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de Ar. A esta mezcla se le añadió gota a gota DIBAL-H (0,36 ml, 0,36 mmol) (solución 1 M en heptano). Después de agitar 0,5 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 0,098 mmol, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,6 (s, 2H), 5,83 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,26-1,14 (m, 4H). MS (ESI) 419 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 444B. Preparación de 3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoato de (E)-metilo



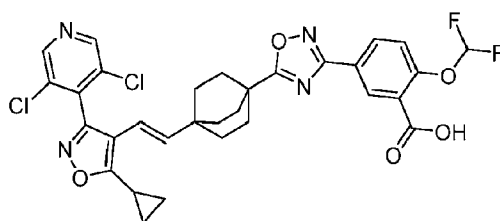
A una solución en agitación del producto intermedio 444A en tolueno (1 ml), se le añadió 3-(difluorometoxi)-5-hidroxibenzoato de metilo (13 mg, 0,057 mmol) y cianometiltributilfosforano (23 mg, 0,095 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua enfriada con hielo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,031 mmol, 64 % de rendimiento). MS (ESI) 619 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 444

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 444B donde sea apropiado: (14 mg, 0,023 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,01 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 6H), 1,22-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 605 (M+H).

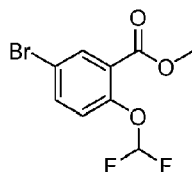
EJEMPLO 446

Ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(difluorometoxi)benzoico



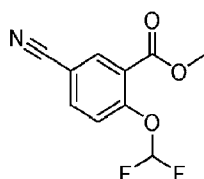
(446)

ETAPA A. Producto intermedio 446A. Preparación de 5-bromo-2-(difluorometoxi)benzoato de metilo



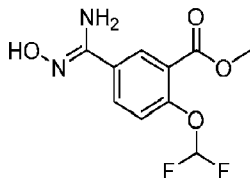
- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 443A, sustituyendo el 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo donde sea apropiado: (1,0 g, 3,6 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74-6,36 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

10 ETAPA B. Producto intermedio 446B. Preparación de 5-ciano-2-(difluorometoxi)benzoato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 443B, sustituyendo el producto intermedio 446A donde sea apropiado: (350 mg, 1,5 mmol, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,4 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 228 (M+H).

20 ETAPA C. Producto intermedio 446C. Preparación de (Z)-2-(difluorometoxi)-5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo



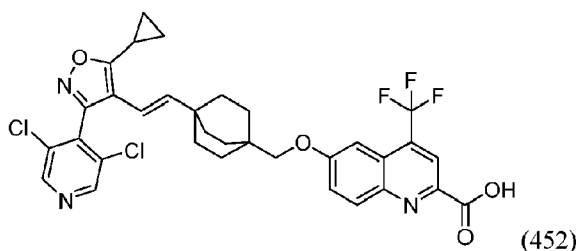
- 25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 4C, sustituyendo el producto intermedio 446B donde sea apropiado: (120 mg, 0,44 mmol, 40 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,16-8,15 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,40-7,02 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

30 ETAPA D. EJEMPLO 446

- El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapa C), haciendo reaccionar el producto intermedio 436C y el producto intermedio 446C: (15 mg, 0,023 mmol, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,52 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,3, 6 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 6H), 1,62-1,42 (m, 6H), 1,22-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 350. MS (ESI) 643 (M+H).

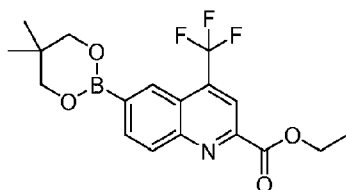
EJEMPLO 452

- 40 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 452A. Preparación de 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de etilo

5

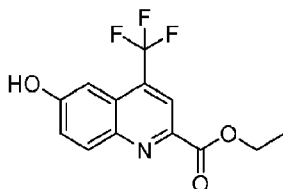


10

A una solución en agitación de 6-cloro-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) se le añadió acetato potásico (510 mg, 5,2 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (520 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 5 min. A esta mezcla se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0,058 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 20 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 0,57 mmol, 50 % de rendimiento, aceite viscoso de color amarillo). MS (ESI) 382 (M+H).

15

ETAPA B. Producto intermedio 452B. Preparación de 6-hidroxi-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de etilo



20

A una solución en agitación del producto intermedio 452A (230 mg, 0,60 mmol) en H₂O (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió perborato sódico tetrahidrato (370 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó a 45 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 60 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,43 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 4,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 286 (M+H).

25

30

ETAPA C. EJEMPLO 452

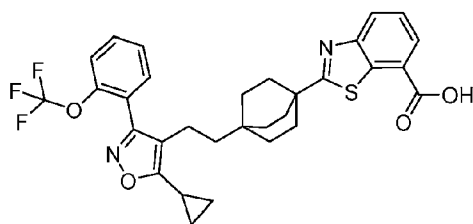
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 444 (Etapas B y C), sustituyendo el producto intermedio 452B donde sea apropiado: (4,0 mg, 6,0 μmol, 16 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 6,02 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,47-1,32 (m, 6H), 1,19 (dt, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 14. MS (ESI) 658 (M+H).

35

40

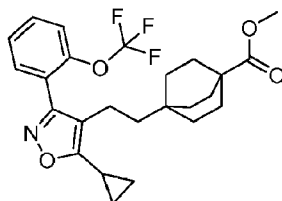
EJEMPLO 456

Ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico



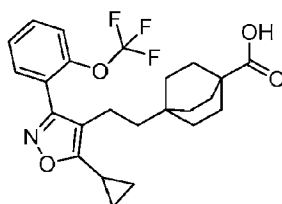
(456)

ETAPA A. Producto intermedio 456A. Preparación de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



Una solución en agitación del producto intermedio 182B (140 mg, 0,30 mmol) en etanol (2 ml) se desgasificó con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió paladio sobre carbono (52 mg, 0,049 mmol) (10 % en peso de carga, soporte de carbono activado por la matriz). La reacción se agitó en atmósfera de H₂ (101,325 Kpa (1 atm), globo). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con metanol (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 0,29 mmol, 96 % de rendimiento). MS (ESI) 464 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 456B. Preparación de ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



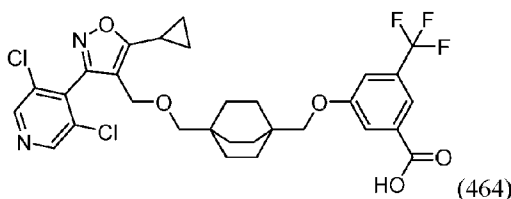
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 159E, sustituyendo el producto intermedio 456A donde sea apropiado: (110 mg, 0,25 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 6H), 1,17-1,25 (m, 6H), 1,06-1,10 (m, 4H), 0,97-1,04 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 456

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 182 (Etapas D, E y F), sustituyendo el producto intermedio 456B donde sea apropiado: (8,5 mg, 0,015 mmol, 9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,63-7,48 (m, 4H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 6H), 1,48-1,31 (m, 6H), 1,19-1,06 (m, 4H), 1,04-0,94 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 22. MS (ESI) 583 (M+H).

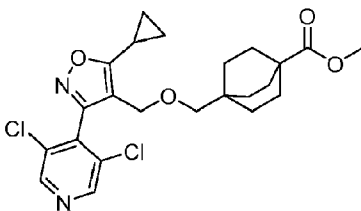
EJEMPLO 464

Ácido 3-((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico



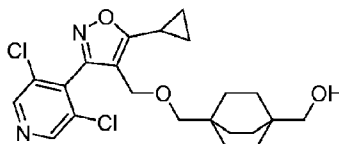
(464)

ETAPA A. Producto intermedio 464A. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 162A, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol donde sea apropiado: (400 mg, 0,84 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 1,70-1,64 (m, 4H), 1,59-1,52 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 4H), 1,12-1,05 (m, 4H). MS (ESI) 465 (M+H).

- 10 ETAPA B. Producto intermedio 464B. Preparación de 4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



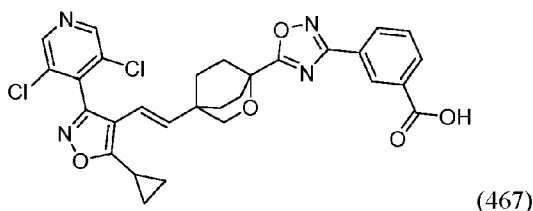
- 15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 444A, sustituyendo el producto intermedio 464A donde sea apropiado: (100 mg, 0,21 mmol, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 2,96 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,37-1,35 (m, 2H), 1,17-1,2 (m, 10H), 1,06-1,01 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

20 ETAPA C. EJEMPLO 464

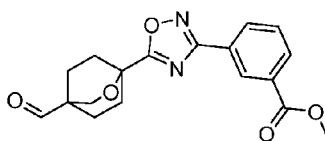
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 444 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 464B y 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo: (3,9 mg, 6,2 μmol, 13 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,48-1,27 (m, 6H), 1,26-0,98 (m, 10H). CE₅₀ del FXR (nM) = 300. MS (ESI) 625 (M+H).

EJEMPLO 467

- 30 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



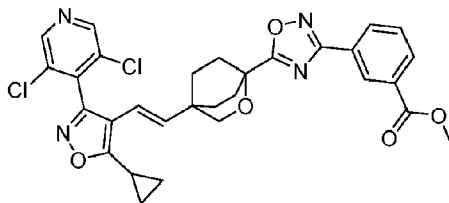
- 35 ETAPA A. Producto intermedio 467A. Preparación de 3-(5-(4-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



- 40 A una solución en agitación del producto intermedio 210D (110 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DMP (200 mg, 0,48 mmol). Después de agitar 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con NaHCO₃ (ac.) al 10 % (2 x 20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 50 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 0,26 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido
- 45

incoloro. MS (ESI) 343 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 467B. Preparación de (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



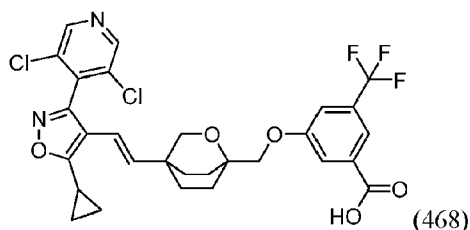
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194H, haciendo reaccionar el producto intermedio 436A y el producto intermedio 467A: (25 mg, 0,042 mmol, 48 % de rendimiento, sólido de color pardo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H). MS (ESI) 593 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 467

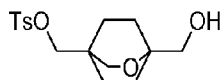
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 151 (Etapa C), sustituyendo el producto intermedio 467B donde sea apropiado: (5,0 mg, 8,6 μmol, 20 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,29-1,10 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 260. MS (ESI) 579 (M+H).

EJEMPLO 468

Ácido (*E*)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico

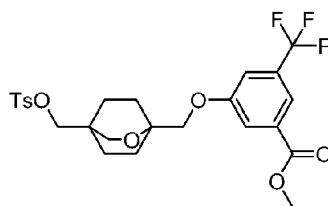


ETAPA A. Producto intermedio 468A. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo



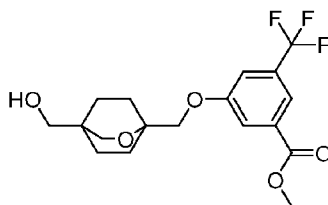
A una solución en agitación del producto intermedio 193D (6,0 g, 18 mmol) en THF (15 ml), se le añadió complejo de borano y dimetilsulfuro (5,0 ml, 53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó. Después de 2 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con MeOH y se agitó a ta. Después de 2 h, el disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 12 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 11 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,13 (d, *J* = 6,00 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,40-1,63 (m, 8H). MS (ESI) 344 (M+NH₃).

ETAPA B. Producto intermedio 468B. Preparación de 3-((4-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



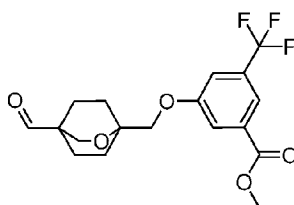
5 A una solución en agitación del producto intermedio 468A (200 mg, 0,61 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (160 mg, 0,74 mmol), trifenilfosfina (400 mg, 1,5 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (0,30 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a reflujo 1,5 h, la reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 0,55 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color rosa. MS (ESI) 546 (M+NH₃).

10 ETAPA C. Producto intermedio 468C. Preparación de 3-((4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



15 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E (Etapas D y E), sustituyendo el producto intermedio 468B donde sea apropiado: (70 mg, 0,19 mmol, 97 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,12 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 6H). MS (ESI) 392 (M+NH₃).

20 ETAPA D. Producto intermedio 468D. Preparación de 3-((4-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



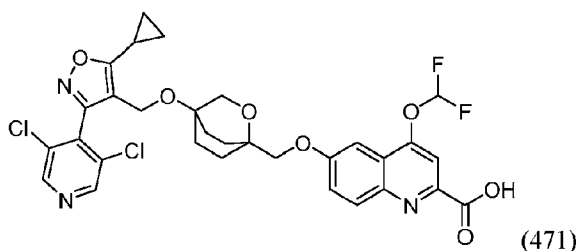
25 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194F, sustituyendo el producto intermedio 468C donde sea apropiado: (60 mg, 0,16 mmol, 80 % de rendimiento, sólido de color pardo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 1,80-1,99 (m, 8H).

ETAPA E. EJEMPLO 468

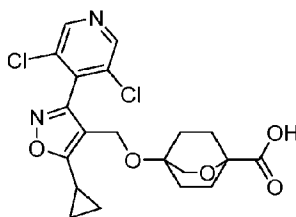
35 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 194 (Etapas H y I), haciendo reaccionar el producto intermedio 468D y el producto intermedio 436A: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,75 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,10 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,70 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 70. MS (ESI) 609 (M+H).

40 EJEMPLO 471

Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico

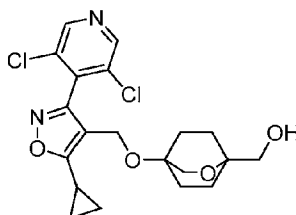


ETAPA A. Producto intermedio 471A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 219C, sustituyendo 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol donde sea apropiado: (100 mg, 0,18 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI) 439 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 471B. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



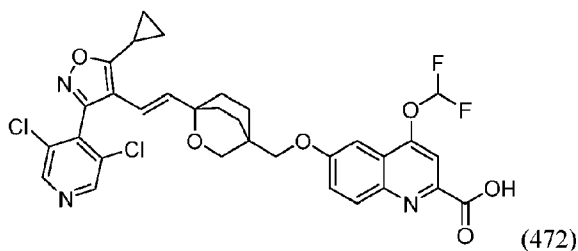
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la síntesis del producto intermedio 468A, sustituyendo el producto intermedio 471A donde sea apropiado: (50 mg, 0,099 mmol, 44 % de rendimiento, aceite incoloro). MS (ESI) 425 (M+H).

ETAPA C. EJEMPLO 471

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 444 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 471B y el producto intermedio 284B: (1,6 mg, 2,4 μmol, 4 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,77-7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J = 11,60 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,34-2,35 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 4H), 1,42-1,46 (m, 2H), 1,09-1,18 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 200. MS (ESI) 662 (M+H).

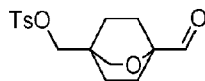
EJEMPLO 472

Ácido (E)-6-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicciclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico



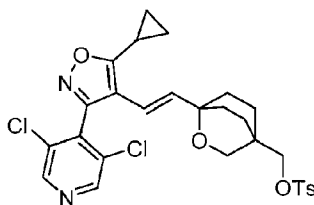
ETAPA A. Producto intermedio 472A. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1-formil-2-oxabicciclo[2.2.2]octan-4-

il)metilo



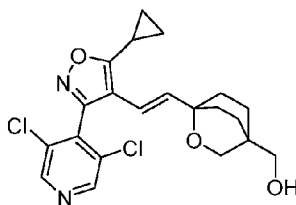
5 A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,67 ml, 7,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMSO (0,54 ml, 7,7 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 15 min, se añadió el producto intermedio 468A (1,0 g, 3,1 mmol) en DCM (10 ml) y la reacción se agitó a -78 °C. Después de 3 h a esta temperatura, se añadió TEA (3,0 ml, 22 mmol) y la reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con DCM (35 ml) y se lavó con solución (ac.) al 10 % de NaHCO₃ (2 x 35 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 2,5 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,67-1,79 (m, 4H), 1,51-1,57 (m, 4H).

15 ETAPA B. Producto intermedio 472B. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (E)-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo



20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194H, haciendo reaccionar el producto intermedio 436A y el producto intermedio 472A: (600 mg, 1,0 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 7,85-7,70 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55-7,38 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 1H), 1,65-1,35 (m, 8H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 2H). MS (ESI) 575 (M+H).

25 ETAPA C. Producto intermedio 472C. Preparación de (E)-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metanol



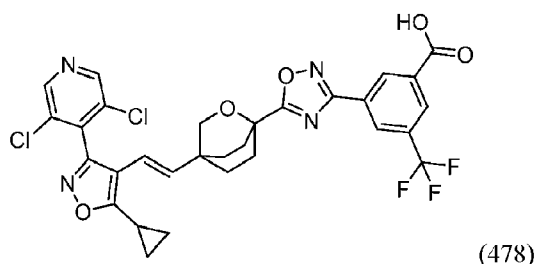
30 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E (Etapas D y E), sustituyendo el producto intermedio 472D donde sea apropiado: (330 mg, 0,78 mmol, 72 % de rendimiento, sólido de color blanco). MS (ESI) 421 (M+H).

35 ETAPA D. EJEMPLO 472

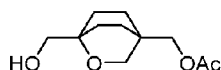
40 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 444 (Etapas B y C), haciendo reaccionar el producto intermedio 472C y el producto intermedio 284B: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,85-7,45 (m, 2H), 7,743 (dd, J = 9,5, 2,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 1,76 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,67 (s a, 6H), 1,33-1,17 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 290. MS (ESI) 658 (M+H).

45 EJEMPLO 478

Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico

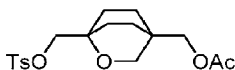


ETAPA A. Producto intermedio 478A. Preparación de acetato de (1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo



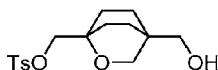
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194D, sustituyendo el producto intermedio 468A donde sea apropiado: (1,3 g, 6,1 mmol, 99 % de rendimiento, semisólido de color pardo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,66-1,46 (m, 8H).

ETAPA B. Producto intermedio 478B. Preparación de acetato de (1-((tosiloxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metilo



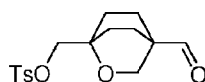
A una solución en agitación del producto intermedio 478A (1,3 g, 6,1 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,4 g, 7,3 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con HCl (ac.) 1,5 N (3 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 70 % de B; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 3,5 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,68-1,43 (m, 8H). MS (ESI) 369 (M+H).

ETAPA C. Producto intermedio 478C. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (4-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metilo



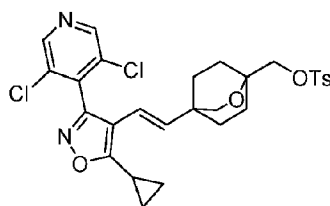
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E, sustituyendo el producto intermedio 478B donde sea apropiado: (1,2 g, 3,6 mmol, 67 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,07 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 6H). MS (ESI) 327 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 478D. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (4-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metilo



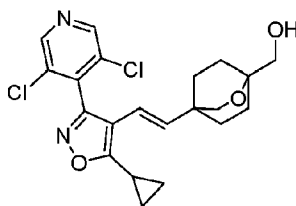
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la síntesis del producto intermedio 472A, sustituyendo el producto intermedio 478C donde sea apropiado: (60 mg, 0,19 mmol, 86 % de rendimiento, sólido de color blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 5H), 1,59-1,51 (m, 3H). MS (ESI) 325 (M+H).

ETAPA E. Producto intermedio 478E. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (E)-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metilo



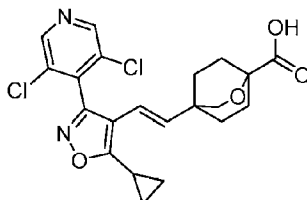
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194H, haciendo reaccionar el producto intermedio 478D y el producto intermedio 436A: (70 mg, 0,12 mmol, 56 % de rendimiento). MS (ESI) 575 (M+H).

ETAPA F. Producto intermedio 478F. Preparación de (E)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 194E (Etapas D y E), sustituyendo el producto intermedio 478E donde sea apropiado: (340 mg, 0,80 mmol, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 6,05 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,33-2,31 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,19-1,14 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H). MS (ESI) 421 (M+H).

ETAPA G. Producto intermedio 478G. Preparación de ácido (E)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxílico



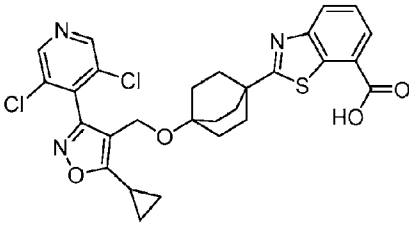
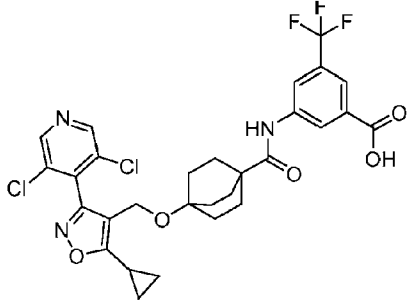
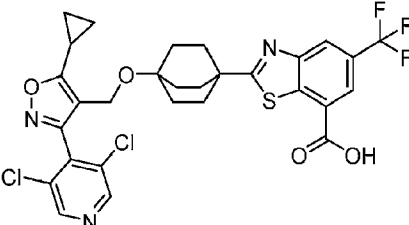
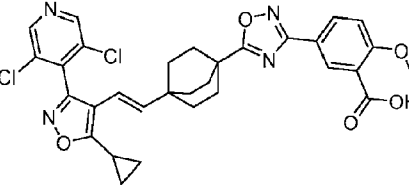
A una solución en agitación del producto intermedio 478F (150 mg, 0,36 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió PDC (400 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 40 °C y se agitó. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = PE, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 24 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,087 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s a, 1H), 8,88 (s, 2H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 6H), 1,22-1,08 (m, 4H). MS (ESI) 435 (M+H).

ETAPA H. EJEMPLO 478

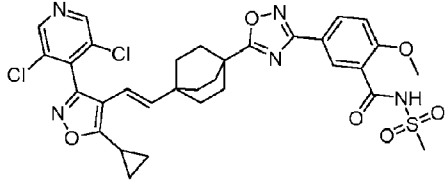
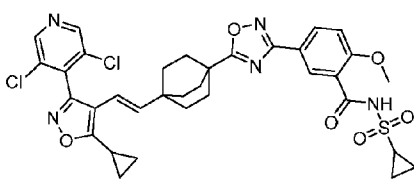
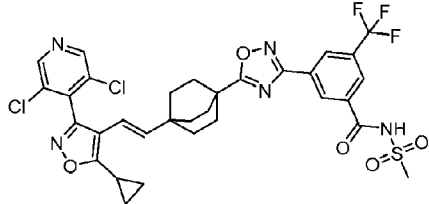
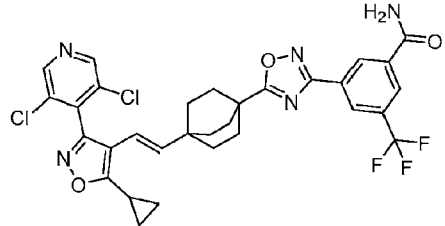
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 64 (Etapas C), haciendo reaccionar el producto intermedio 478G y el producto intermedio 235A: (5,2 mg, 7,9 μmol, 21 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,19 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,18 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,30-1,18 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 120. MS (ESI) 647 (M+H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 8 se prepararon según los métodos descritos en otras partes del presente documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

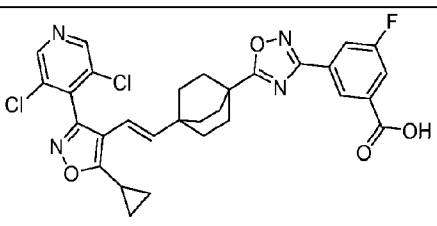
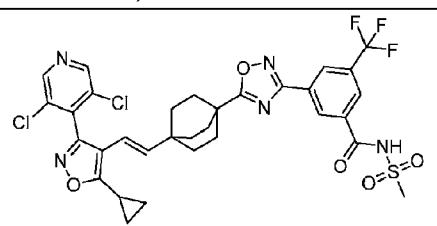
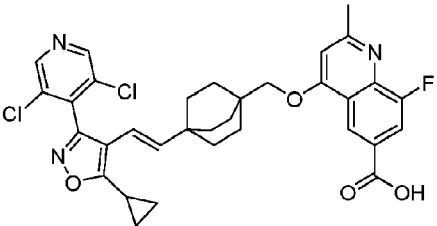
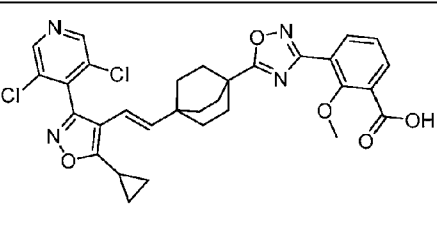
Tabla 8

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
432	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (s, 2H), 8,17 (dd, J = 15,6, 7,5 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,14 (d, J = 8,0 Hz, 7H), 1,70-1,55 (m, 6H), 1,31-1,12 (m, 2H), 1,33-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 168
433	 Ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,18-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1300. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 170
434	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,06 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,21-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 638 (M+H).	Ej. 168
437	 Ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 6H), 1,59-1,39 (m, 6H), 1,23-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 23. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 436

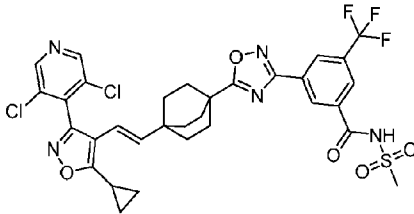
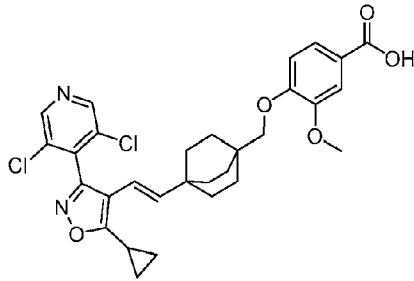
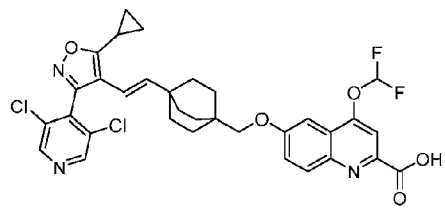
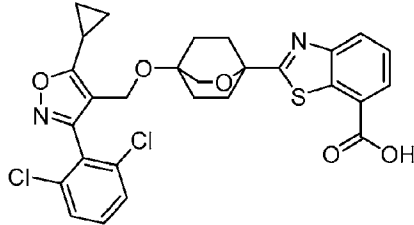
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
438	 (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s a, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,21-7,99 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 6H), 1,63-1,39 (m, 6H), 1,25-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 33. MS (ESI) 684 (M+H).	Ej. 3
439	 (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzamida	RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,10 (s a, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 6H), 1,62-1,39 (m, 6H), 1,37-1,07 (m, 8H). CE₅₀ del FXR (nM) = 280. MS (ESI) 710 (M+H)	Ej. 3
440	 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 6H), 1,59-1,41 (m, 6H), 1,35-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 400. MS (ESI) 722 (M+H).	Ej. 3
441	 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 6H), 1,23-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 150. MS (ESI) 644 (M+H).	Ej. 435

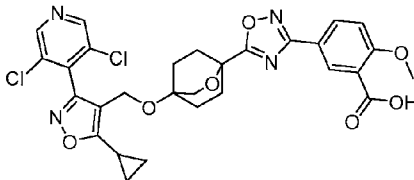
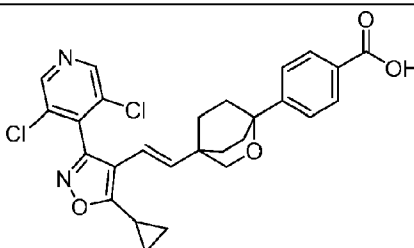
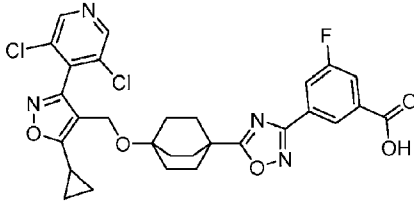
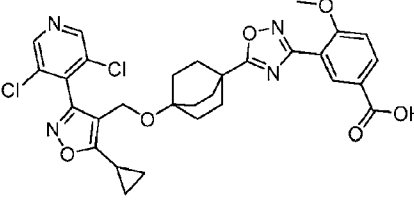
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
442	 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,51-1,44 (m, 6H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 79. MS (ESI) 595 (M+H).	Ej. 436
445	 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 6H), 1,61-1,43 (m, 6H), 1,25 (s a, 2H), 1,12 (d, J = 2,4 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 720 (M+H)	Ej. 3
447	 Ácido (E)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-2-metilquinolin-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,38 (s a, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,04 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,51-1,33 (m, 6H), 1,22-1,05 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2400. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 444
448	 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 2H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 6H), 1,62-1,40 (m, 6H), 1,23-1,02 (m, 4H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 10. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 436

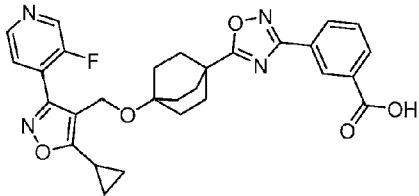
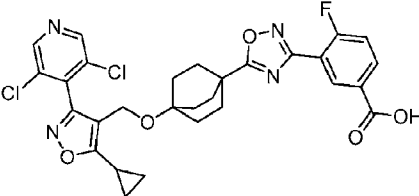
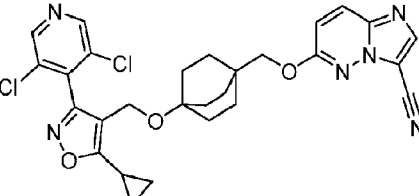
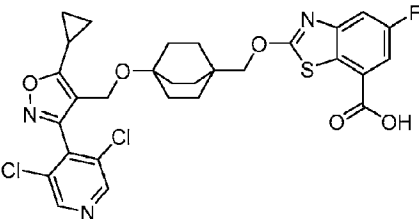
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
449	 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (s a, 1H), 8,94-8,84 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,55-1,41 (m, 6H), 1,28-1,15 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 684 (M+H).	Ej. 3
450	 Ácido (E)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s a, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,28 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,42-1,30 (m, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ej. 444
451	 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 72,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 5,29 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 6H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,27-1,15 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 35. MS (ESI) 656 (M+H).	Ej. 444
454	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il) benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 7,76-7,55 (m, 3H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,05 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,64-1,37 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 1,09 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 680. MS (ESI) 571 (M+H).	Ej. 168

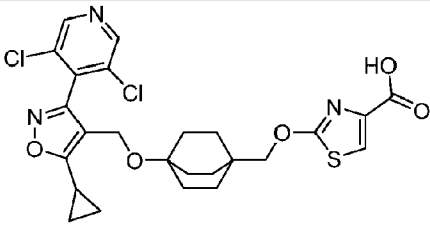
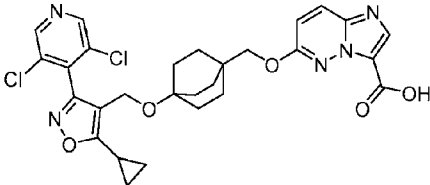
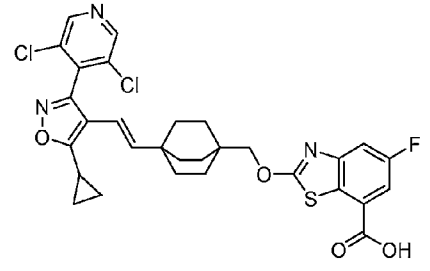
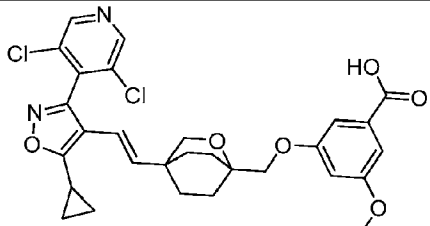
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
455	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,16 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 1,10 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 290. MS (ESI) 613 (M+H).	Ej. 193
457	 Ácido (<i>E</i>)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,40 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 16,80 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 87. MS (ESI) 511 (M+H).	Ej. 194
458	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,96-7,78 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,20-1,02 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 85. MS (ESI) 599 (M+H).	Ej. 64
459	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 630. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 64

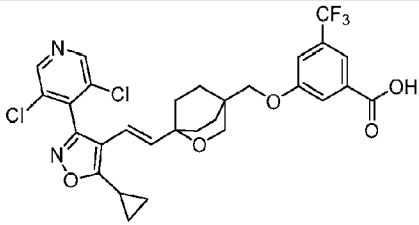
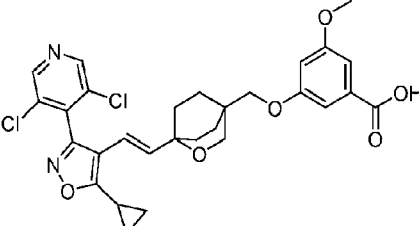
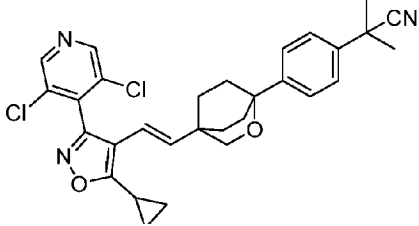
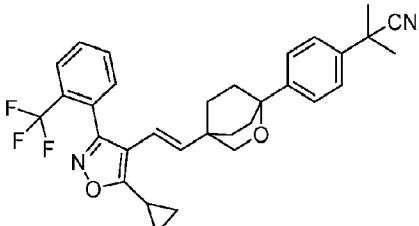
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
460	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76-7,60 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 6H), 1,76-1,50 (m, 6H), 1,21-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4500. MS (ESI) 530 (M+H).	Ej. 1
461	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s a, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,54 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (ddd, J = 8,6, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 6H), 1,55-1,39 (m, 6H), 1,20-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 190. MS (ESI) 599 (M+H)	Ej. 64
462	 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,42-1,23 (m, 6H), 1,20-1,00 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 220. MS (ESI) 565 (M+H).	Ej. 104
463	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,76 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,62-1,43 (m, 6H), 1,42-1,24 (m, 6H), 1,19-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 41. MS (ESI) 618 (M+H).	Ej. 176

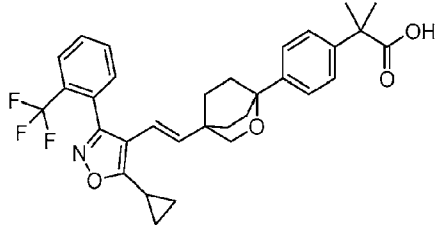
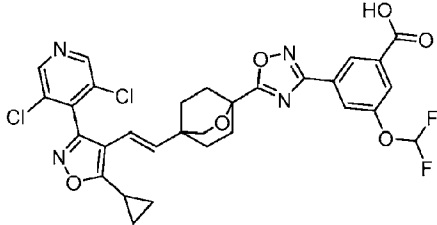
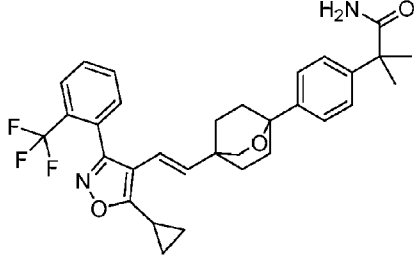
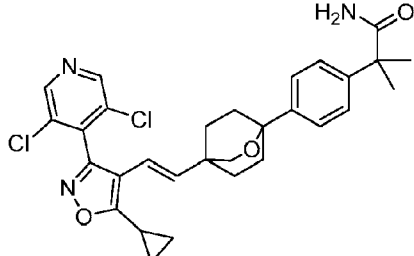
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
465	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)thiazol-4-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,44 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,41-1,27 (m, 6H), 1,19-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 180. MS (ESI) 550 (M+H).	Ej. 176
466	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,20-7,97 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,63-1,45 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,19-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 390. MS (ESI) 584 (M+H).	Ej. 104
469	 Ácido (E)-2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzo[d]thiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,37 (s a, 1H), 1,49 (d, J = 9,0 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,26-1,15 (m, 2H), 1,13-0,96 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 190. MS (ESI) 614 (M+H).	Ej. 176
470	 Ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,10 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 5H), 3,51 (s a, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,72-1,44 (m, 6H), 1,32-1,07 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 110. MS (ESI) 571 (M+H).	Ej. 444

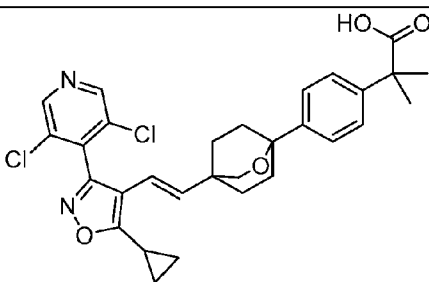
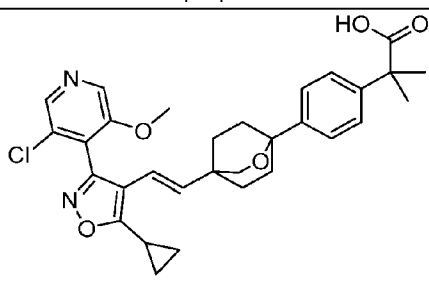
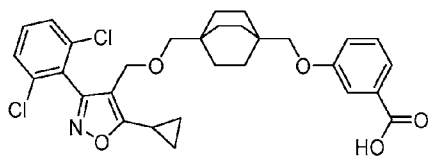
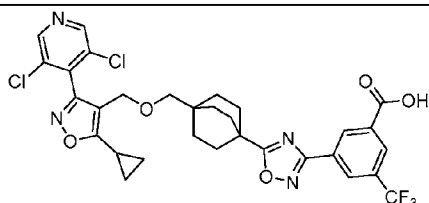
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
473	 Ácido (E)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,79-1,49 (m, 8H), 1,25-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 320. MS (ESI) 609 (M+H)	Ej. 444
474	 Ácido (E)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 8H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 490. MS (ESI) 571 (M+H)	Ej. 444
475	 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 6,15 (d, J = 16,80 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 16,80 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 10H), 1,22-1,1 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 534 (M+H).	Ej. 194
476	 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94-7,96 (m, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 6,03 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,56-1,61 (m, 4H), 1,15-1,18 (m, 2H), 1,07-1,10 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 690. MS (ESI) 532 (M+H).	Ej. 194

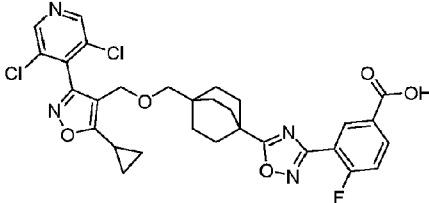
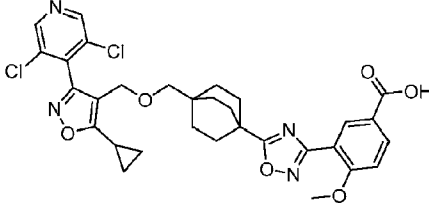
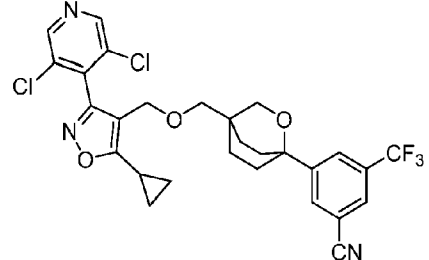
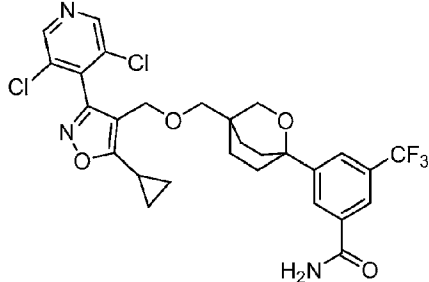
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
477	 Ácido (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il) fenil)-2-metilpropanoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 4H), 6,04 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 552 (M+H).	Ej. 194
479	 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,71 (s a, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (t, J = 73,20 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,29 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 4H), 1,33-1,17 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 360. MS (ESI) 645 (M+H).	Ej. 478
480	 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1000. MS (ESI) 551 (M+H).	Ej. 194
481	 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 2H), 7,27 (c, J = 8,7 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,26-1,16 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 510. MS (ESI) 552 (M+H).	Ej. 194

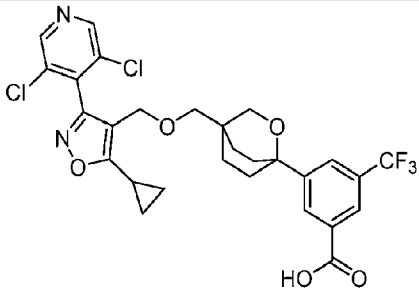
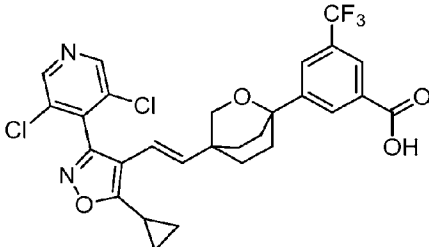
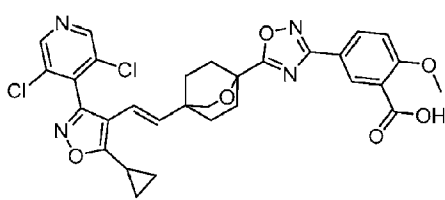
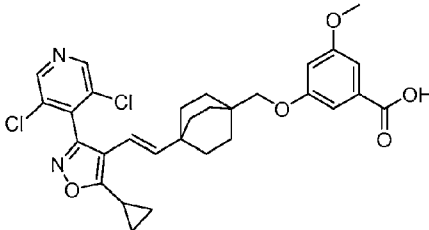
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
482	 Ácido (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 7,33-7,22 (m, 4H), 6,15 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,1, 5,3 Hz, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,28-1,16 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 950. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 194
483	 Ácido (E)-2-(4-(4-(2-(3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,27 (c, J = 8,8 Hz, 4H), 6,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,63 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,17 (dt, J = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4500. MS (ESI) 549 (M+H).	Ej. 194
484	 Ácido 3-((4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68-7,60 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 2,30 (s, 1H), 1,50-1,29 (m, 6H), 1,21-0,98 (m, 10H). CE₅₀ del FXR (nM) = 200. MS (ESI) 556 (M+H).	Ej. 464
485	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 6H), 1,33-1,21 (m, 6H), 1,21-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 380. MS (ESI) 663 (M+H).	Ej. 151

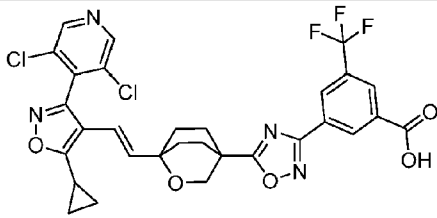
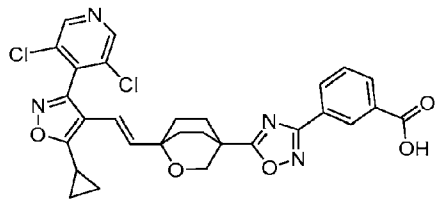
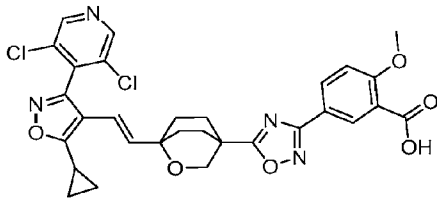
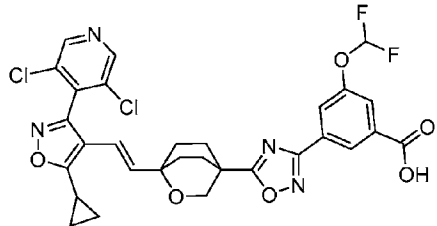
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
486	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 8,54 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 8,21-8,02 (m, 1H), 7,51-7,36 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 6H), 1,20-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2700. MS (ESI) 613 (M+H).	Ej. 151
487	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,35-1,21 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 5400. MS (ESI) 625 (M+H).	Ej. 151
488	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 1,22-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2400. MS (ESI) 578 (M+H).	Ej. 195
489	 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97-8,85 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 4H), 1,23-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).	Ej. 195

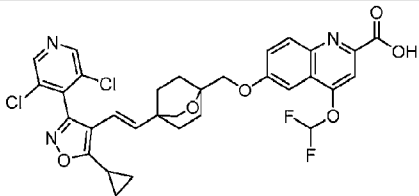
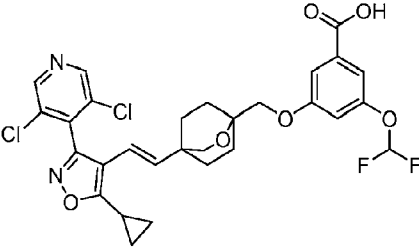
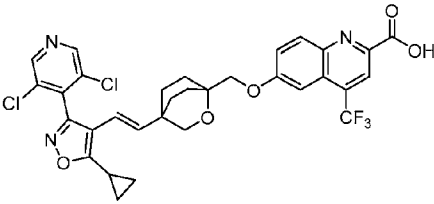
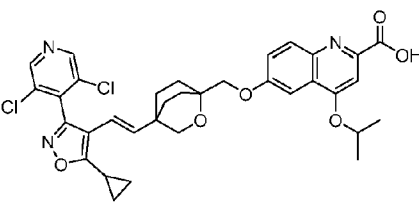
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
490	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,48-1,33 (m, 4H), 1,23-1,04 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 96. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 195
491	 Ácido (E)-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,16 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 1,30-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 26. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 194
492	 Ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,28-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 478
493	 Ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,88-1,70 (m, 6H), 1,28-1,07 (m, 6H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ej. 444

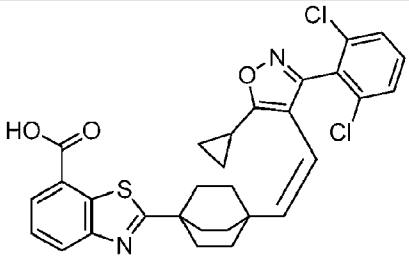
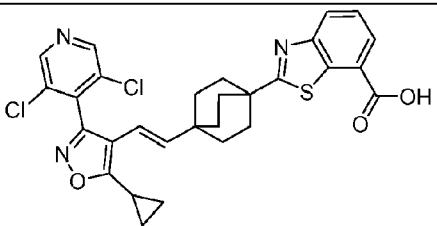
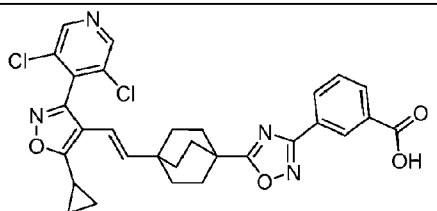
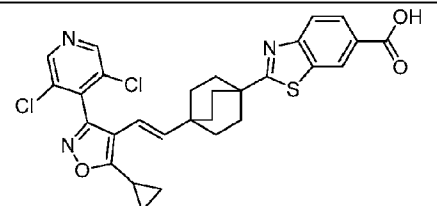
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
494	 Ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 4H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,29-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 130. MS (ESI) 647 (M+H).	Ej. 478
495	 Ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 2H), 8,52 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,25-2,04 (m, 4H), 1,91-1,67 (m, 4H), 1,31-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1700. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 478
496	 Ácido (E)-5-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,28-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1000. MS (ESI) 609 (M+H).	Ej. 478
497	 Ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,27-1,16 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 460. MS (ESI) 645 (M+H).	Ej. 478

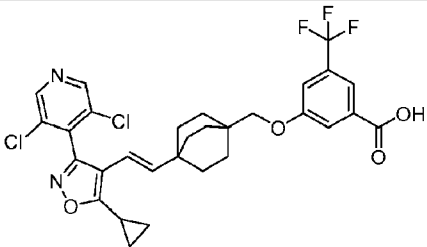
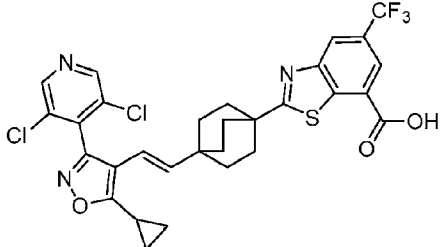
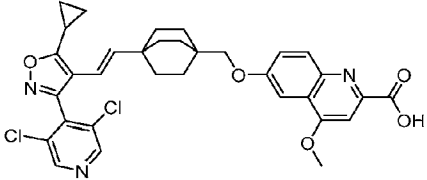
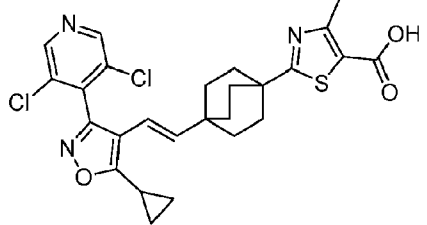
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
498	 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,99-7,52 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,12 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,12-1,05 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 250. MS (ESI) 658 (M+H)	Ej. 444
499	 Ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,52-6,99 (m, 4H), 6,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41-2,38 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 6H), 1,20-1,01 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 444
500	 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41-2,38 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 6H), 1,28-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 660 (M+H).	Ej. 444
501	 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,52-7,5 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,10 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,18-5,2 (m, 1H), 2,45-2,40 (s, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 6H), 1,42-1,40 (m, 6H), 1,16-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 54. MS (ESI) 650 (M+H).	Ej. 444

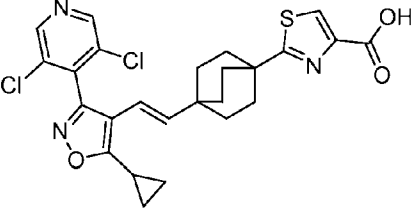
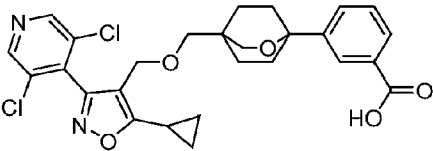
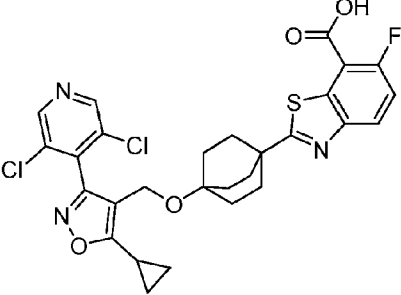
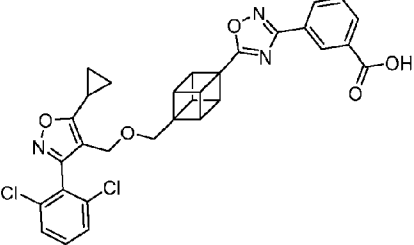
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
502	 Ácido (Z)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 6H), 1,60-1,51 (m, 6H), 1,23-1,10 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1500. MS (ESI) 565 (M+H).	Ej. 182
503	 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 6H), 1,63-1,44 (m, 6H), 1,23-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 31. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 182
504	 Ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s a, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,60-1,42 (m, 6H), 1,23-1,07 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 33. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 478
505	 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (s a, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08-7,92 (m, 2H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 6H), 1,24-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 88. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 478

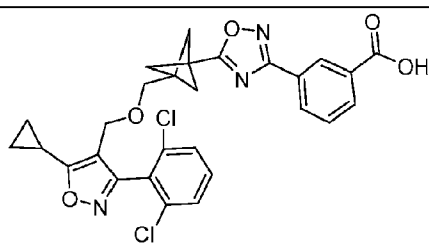
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
506	 Ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,01 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 6. MS (ESI) 607 (M+H).	Ej. 444
507	 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 6H), 1,60-1,47 (m, 6H), 1,23-1,08 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 634 (M+H).	Ej. 182
508	 Ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 620 (M+H).	Ej. 444
509	 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 6,04 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 6H), 1,36-1,21 (m, 6H), 1,20-1,16 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 40. MS (ESI) 530 (M+H).	Ej. 162

(continuación)

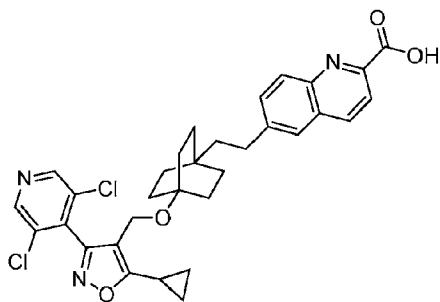
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
510	 Ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,05 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 410. MS (ESI) 516 (M+H).	Ej. 162
511	 Ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 1,21-0,97 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2900. MS (ESI) 529 (M+H).	Ej. 195
512	 Ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,16 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 11,1, 8,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 6H), 1,62-1,41 (m, 6H), 1,21-1,06 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 43. MS (ESI) 588 (M+H).	Ej. 16
513	 Ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)cuban-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,26 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,46-3,42 (m, 3H), 3,16 (s a, 1H), 2,37 (d a, J = 15,0 Hz, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,22-1,01 (m, 5H). CE₅₀ del FXR (nM) = 960. MS (ESI) 588 (M+H)	Ej. 151

(continuación)

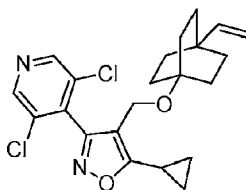
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
514	 Ácido 3-(5-(3-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 8,19 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). 2 protones perdidos debido a la supresión del agua. CE₅₀ del FXR (nM) = 1700. MS (ESI) 552 (M+H)	Ej. 151

EJEMPLO 515

5 Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)quinolin-2-carboxílico



10 ETAPA A. Producto intermedio 515A. Preparación de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((4-vinilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



15 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,4 g, 6,7 mmol) en tolueno (56 ml) a 0 °C se le añadió una solución de KHMDs (0,5 N en THF) (13 ml, 6,7 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución del producto intermedio 519D (1,2 g, 2,8 mmol) en tolueno (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 20 60 ml/min) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,84 g, 2,0 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,77-8,29 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 17,4, 11,0 Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 6H), 1,45-1,41 (m, 6H), 1,24 (dd, J = 5,0, 2,3 Hz, 2H), 1,11 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 2H). MS (ESI) 419 (M+H).

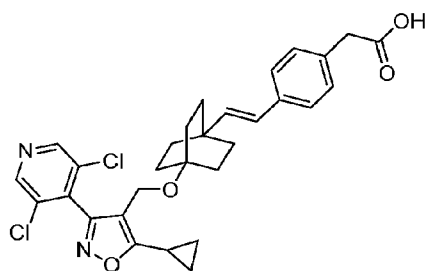
25 ETAPA B. EJEMPLO 515

30 A una solución del producto intermedio 515A (66 mg, 0,16 mmol) en THF (530 µl) a 0 °C se le añadió una solución de 9-BBN (0,5 N en THF) (76 µl, 0,38 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (0,2 ml). Después de agitar durante 1 h a ta, la mitad de la mezcla de reacción se añadió a una solución de 6-bromoquinolin-2-carboxilato de metilo (sal HCl) (24 mg, 0,079 mmol), fosfato potásico tribásico (117 mg, 0,55 mmol), cloruro de litio (20 mg, 0,47 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (20 mg, 0,017 mmol) en EtOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico

anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 0,005 mmol, 6,5 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86-8,70 (m, 2H), 8,36 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 8H), 1,39-1,30 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 3,3 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 87. MS (ESI) 592 (M+H).

EJEMPLO 516

Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético

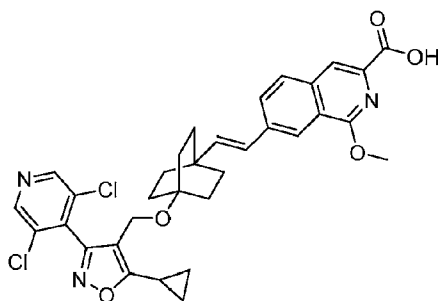


(516)

A una solución del producto intermedio 515A (43 mg, 0,10 mmol), 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (62 mg, 0,26 mmol) y K₂CO₃ (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (2,0 ml) purgado con N₂ se le añadió PdCl₂(dppf) (6,6 mg, 9,2 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. Al aceite de color pardo oscuro se le añadió THF (1,0 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH 2 N (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se acidificó con ácido acético (0,05 ml) y se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, 0,007 mmol, 6,8 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94-8,45 (m, 2H), 7,26 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,28-4,14 (m, 2H), 3,64-3,42 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).

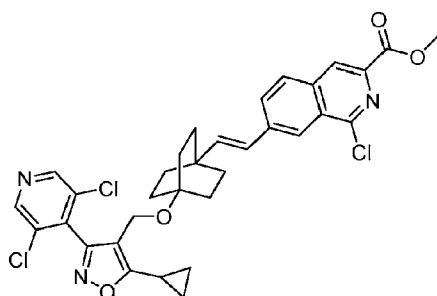
EJEMPLO 517

Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metoxiisoquinolin-3-carboxílico



(517)

ETAPA A. Producto intermedio 517A. Preparación de (E)-1-cloro-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxilato de metilo



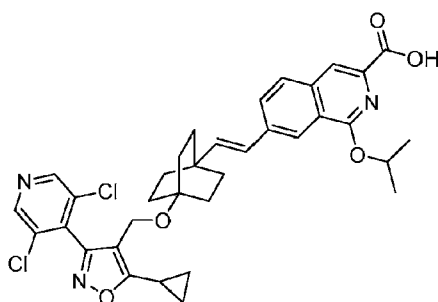
5 A una solución del producto intermedio 515A (170 mg, 0,40 mmol), 7-bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (220 mg, 1,6 mmol) en DMF (4,0 ml) purgada con N_2 se le añadió $PdCl_2(dppf)$ (18 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; 0 % de B a 100 % de B; caudal = 35 ml/min) para dar el compuesto del título (120 mg, 0,188 mmol, 46,9 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,69-8,57 (m, 2H), 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,75 (m, 2H), 6,42 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 6H), 1,54-1,49 (m, 6H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H). MS (ESI) 638 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 517

15 A una solución del producto intermedio 517A (17 mg, 0,027 mmol) en MeOH (0,30 ml) y THF (0,30 ml) se le añadió una solución de metóxido sódico al 25 % en MeOH (0,030 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua (0,10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se acidificó con ácido acético (0,05 ml) y se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 0,008 mmol, 30 % de rendimiento). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 6H), 1,42-1,34 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 42. MS (ESI) 620 (M+H).

EJEMPLO 518

30 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico

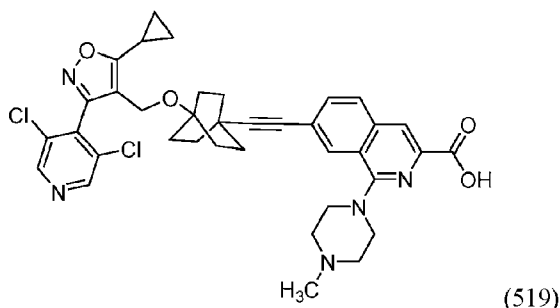


(518)

35 A un vial que contenía i-PrOH (291 μ l) se le añadió NaH al 60 % (7,3 mg, 0,18 mmol). Después de 10 min, se añadió el producto intermedio 517A (13 mg, 0,020 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, se añadieron NaH al 60 % (7,3 mg, 0,18 mmol) y THF (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: 57-82 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 0,005 mmol, 24 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 2H), 8,10 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05-7,86 (m, 3H), 6,55-6,27 (m, 2H), 5,64 (quint., J = 6,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 6H), 1,47-1,31 (m, 12H), 1,16 (dt, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 62. MS (ESI) 648 (M+H).

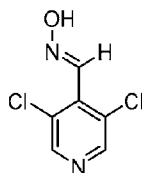
EJEMPLO 519

5 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 519A. Preparación de 3,5-dicloroisonicotinaldehído oxima

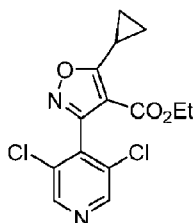
10



Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,592 g, 8,52 mmol) a una solución de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (1,00 g, 5,68 mmol) en piridina (2,8 ml) a ta, produciendo una exotermia suave. Después de 10 min, el exceso de piridina se eliminó al vacío. El residuo se basificó con K_2HPO_4 ac. 1 M y se extrajo con EtOAc. Se formó un sólido de color blanco, que se recogió por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El sólido filtrado y el material concentrado se combinaron para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 5,60 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco en forma de una proporción 2,5:1 de *E:Z*, que se usó sin más purificación. Isómero principal: RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,33 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,28 (s, 1H). Isómero secundario: RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,88 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,70 (s, 1H). MS (ESI) 190,9 (M+H).

20

ETAPA B. Producto intermedio 519B. Preparación de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

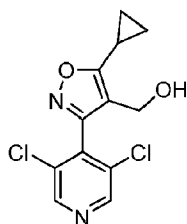


25

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, que contenía 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (161 g, 1030 mmol) se le añadió TEA (470 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y después se enfrió a 5 °C. Una solución del producto intermedio 519A (233 g, 1030 mmol) en EtOH (470 ml) se añadió durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El sólido aislado se suspendió en n-pentano, se agitó durante 10 min, se filtró y se lavó con n-pentano para obtener el compuesto del título (300 g, 917 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CLOROFORMO-d$) δ 8,61 (s, 2H), 4,15 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,94 (tt, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI) 327,1 (M+H).

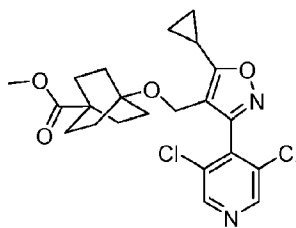
30

ETAPA C. Producto intermedio 519C. Preparación de (5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metanol



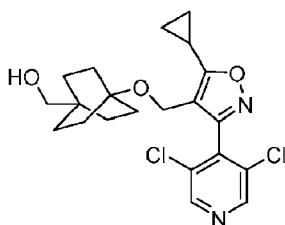
A una solución de 519B (50,0 g, 153 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2000 ml) a -78°C se le añadió una solución 1 M de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (428 ml, 428 mmol) durante 8 min. Después de 5 min, la reacción se inactivó lentamente con una solución acuosa de sal de Rochelle (450 g en 1 l de agua). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2000 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 l), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y mientras se agitaba, se añadió n-pentano (400 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después la solución se decantó. El sólido se lavó con n-pentano (200 ml), que se decantó. El material se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (41,0 g, 138 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,19 (tt, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H). MS (ESI) 285,2 (M+H).

ETAPA D. Producto intermedio 69A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo



A un vial de presión se le añadió el producto intermedio 519C (2,57 g, 9,00 mmol), producto intermedio 4A (3,97 g, 13,5 mmol) y trifluorometiltolueno (18 ml). La mezcla de reacción se agitó para asegurar que los materiales se mezclaban bien. Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (3,47 g, 13,5 mmol). Mientras se agitaba, se añadió 2,6-di-*terc*-butilpiridina (3,96 ml, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Se añadió más producto intermedio 4A (2,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 1 M (2x) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron a través de Celite. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,87 g, 4,15 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,08 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 6H), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H). MS (ESI) 451,4 (M+H).

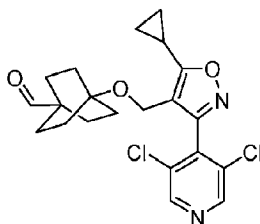
ETAPA E. Producto intermedio 276A. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



A una solución en agitación del producto intermedio 69A (1,10 g, 2,44 mmol) en THF (24 ml) a -78°C se le añadió una solución 2 M de LAH en THF (1,03 ml, 2,07 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0°C durante 30 min. La reacción se interrumpió gota a gota secuencialmente con agua (0,08 ml), NaOH ac. al 15 % (0,08 ml) y agua (0,24 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 h. Se añadió MgSO_4 y la mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 2,39 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 12H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 423,0 (M+H).

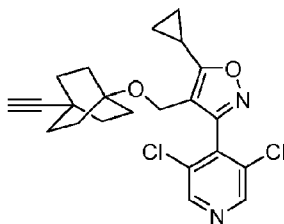
ETAPA F. Producto intermedio 519D. Preparación de 4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol

il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbaldehído



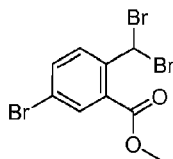
- 5 A una solución de cloruro de oxalilo (0,019 ml, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (1,1 ml) a -78°C se le añadió una solución de DMSO (0,035 ml, 0,49 mmol) en CH_2Cl_2 (0,55 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió lentamente una solución del producto intermedio 276A (0,069 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), el matraz se aclaró con CH_2Cl_2 (0,5) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió TEA (0,11 ml, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua, NaHCO_3 ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 0,16 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una espuma, que se solidificó a sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,07 (tt, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,73-1,63 (m, 6H), 1,51-1,43 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 421,0 (M+H).

- 15 ETAPA G. Producto intermedio 519E. Preparación de 5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(((4-etinilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)isoxazol



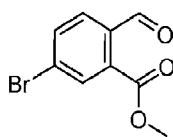
- 20 A una mezcla del producto intermedio 519D (1,80 g, 4,26 mmol) y K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol) se le añadió MeOH anhidro (17 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,98 g, 5,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O , se lavó con K_2HPO_4 ac. 1 M, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 3,36 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro, que se solidificó a un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,60 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 6H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H). MS (ESI) 417,4 (M+H).

- 30 ETAPA H. Producto intermedio 519F. Preparación de 5-bromo-2-(dibromometil)benzoato de metilo



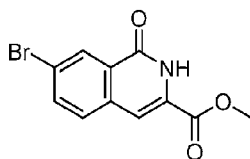
- Una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol), NBS (3,88 g, 21,8 mmol) y AIBN (0,179 g, 1,09 mmol) se calentó a reflujo durante 6 h y después se agitó a ta durante una noche. Se añadieron más AIBN (0,179 g, 1,091 mmol) y NBS (3,88 g, 21,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Se añadieron más AIBN (0,179 g, 1,09 mmol) y NBS (3,88 g, 21,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. y salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (7,59 g, 19,6 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

ETAPA I. Producto intermedio 519G. Preparación de 5-bromo-2-formilbenzoato de metilo



A una suspensión del producto intermedio 519F (7,31 g, 18,9 mmol) en i-PrOH (132 ml) en un matraz protegido de la luz se le añadió una solución de nitrato de plata (6,58 g, 38,7 mmol) en agua (13 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para eliminar el i-PrOH. El producto se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El compuesto del título (3,28 g, 13,5 mmol, 71 % de rendimiento) se aisló y se usó sin más purificación. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,59 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

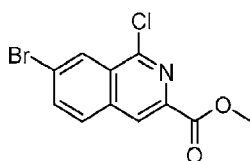
ETAPA J. Producto intermedio 519H. Preparación de 7-bromo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



Etapa 1. Una solución del producto intermedio 519G (1,65 g, 6,79 mmol), benzoilglicina (1,34 g, 7,47 mmol), acetato sódico (0,613 g, 7,47 mmol) y anhídrido acético (3,2 ml, 34 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta. Se añadió agua para precipitar el producto, que se filtró y se lavó con agua. El material se secó al vacío para proporcionar 5-bromo-2-((5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-iliden)metil)benzoato de metilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo oscuro, se llevó adelante sin más purificación.

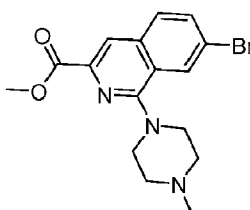
Etapa 2. A una solución del material de la etapa anterior (2,62 g, 6,79 mmol) en MeOH (41 ml) se le añadió KOH (0,762 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua/EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Al material en bruto se le añadió 1:1 de CH₃CN/agua con TFA al 0,1 % (200 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después a 0 °C. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,83 g, 6,50 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). MS (ESI) 282,0, 284,0 (M+H).

ETAPA K. Producto intermedio 519J. Preparación de 7-bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



A una solución del producto intermedio 519H (0,7140 g, 2,53 mmol) en tolueno anhidro (7,7 ml) se le añadió DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol) y POCl₃ (0,28 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró. El material en bruto se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,750 g, 2,50 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62-8,58 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 300,1, 302,1 (M+H).

ETAPA L. Producto intermedio 519K. Preparación de 7-bromo-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxilato de metilo



A una solución del producto intermedio 519J (0,750 g, 2,50 mmol) en DMF (8,9 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (0,83 ml, 7,5 mmol) seguido de DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,865 g, 2,38 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis, que se usó sin más purificación. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,61-3,49 (m, 4H), 2,72 (t a, J = 4,7 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H). MS (ESI) 364,2, 366,2 (M+H).

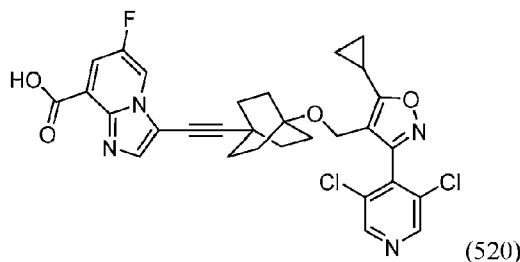
ETAPA M. EJEMPLO 519.

Etapa 1. Un vial a presión con CuI (0,18 mg, 0,94 μmol) y PdCl₂(dppf) (0,68 mg, 0,94 μmol, producto intermedio 519K (0,015 g, 0,061 mmol) y producto intermedio 519E (0,020 g, 0,047 mmol)) se purgó con nitrógeno y vacío (3x). Se añadieron THF anhidro (0,37 ml) y TEA (0,10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró.

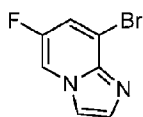
Etapa 2. El material en bruto se disolvió en THF (0,39 ml) y se añadió NaOH ac. 1 M (0,28 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl ac. 1 M y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,020 mmol, 43 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,62-3,43 (m, 2H), 3,36 (s a, 2H), 2,65 (s a, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 28. Ratón *in vivo* (3 mg/kg, a 6 h): *Cypa7a1* = -92 %, *Fgf15* = +1,4x. MS (ESI) 686,3 (M+H).

EJEMPLO 520

Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico

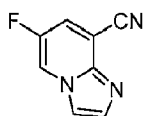


ETAPA A. Producto intermedio 520A. Preparación de 8-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina, HCl



Un vial de presión que contenía 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (0,500 g, 2,62 mmol) y ac. cloroacetaldehído al 50 % (0,67 ml, 5,2 mmol) se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró. El sólido en bruto se suspendió en CH₂Cl₂ y la solución de color amarillo se decantó (3x). El compuesto del título (0,674 g, 2,62 mmol, 100 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (dd, J = 3,7, 2,1 Hz, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 8,09 (s, 1H). MS (ESI) 215,1 (M+H).

ETAPA B. Producto intermedio 520B. Preparación de 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

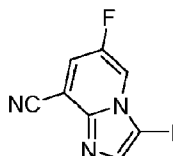


Un vial de microondas del producto intermedio 520A (0,300 g, 1,40 mmol), Xantphos (0,040 g, 0,070 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,032 g, 0,035 mmol) y cianuro de cinc (0,328 g, 2,79 mmol) se purgó con nitrógeno (3x) y después se añadió DMF anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. Los sólidos de la solución se decantaron en el fondo del tubo, se aclararon con una pequeña cantidad de DMF (2x). A las soluciones combinadas se les añadió agua (20 ml) gota a gota. Se formó un precipitado de color pardo. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (3x) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua.

(3x) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El compuesto del título (0,158 g, 0,983 mmol, 71 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido de color beis, que se usó sin más purificación. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (dd, $J = 3,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 2,2$ Hz, 1H). MS (ESI) 162,2 (M+H).

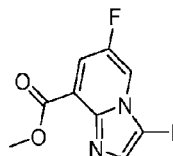
5

ETAPA C. Producto intermedio 520C. Preparación de 6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo



- 10 A una solución del producto intermedio 520B (0,144 g, 0,892 mmol) en CH_3CN (3,6 ml) a 0°C se le añadió NIS en una porción. La mezcla de reacción se calentó lentamente a rt y se agitó a rt durante una noche. Se añadieron 0,2 equiv de NIS a rt . Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró. El material se suspendió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1 M (2x), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,236 g, 0,822 mmol, 92 % de rendimiento), que se usó sin más purificación. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,36 (dd, $J = 3,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H). MS (ESI) 288,1 (M+H).
- 15

ETAPA D. Producto intermedio 520D. Preparación de 6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo



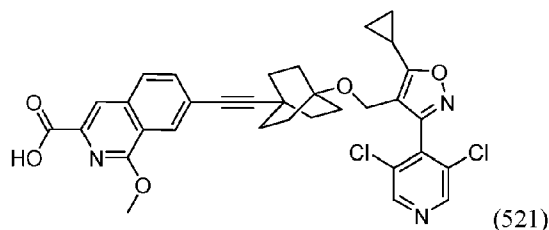
- 20 A una solución del producto intermedio 520C (0,100 g, 0,348 mmol) en MeOH (3,5 ml) se le añadió H_2SO_4 conc. (0,50 ml, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró. La solución se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en
- 25 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,0635 g, 0,198 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,30 (dd, $J = 3,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 321,0 (M+H).

ETAPA E. EJEMPLO 520

- 30 El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio 520D y el producto intermedio 519E según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapas B y C): (9,7 mg, 0,016 mmol, 28 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 6H), 1,51-1,32 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H). CE_{50} del FXR (nM) = 4.
- 35 MS (ESI) 595,0 (M+H).

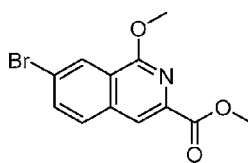
EJEMPLO 521

- 40 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-metoxiisquinolin-3-carboxílico



ETAPA A. Producto intermedio 521A. Preparación de 7-bromo-1-metoxiisquinolin-3-carboxilato de metilo

45



A un vial a presión que contenía el producto intermedio 519J (0,100 g, 0,333 mmol) se le añadió metóxido sódico al 25 % (0,38 ml, 1,7 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h.

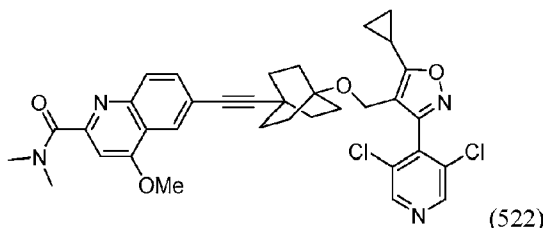
La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0758 g, 0,256 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,50-8,44 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). MS (ESI) 296,0, 298,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 521.

El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio 521A y el producto intermedio 519E según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapas B y C): (11,8 mg, 0,019 mmol, 58 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 6H), 1,49-1,36 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 40. MS (ESI) 618,2 (M+H).

EJEMPLO 522

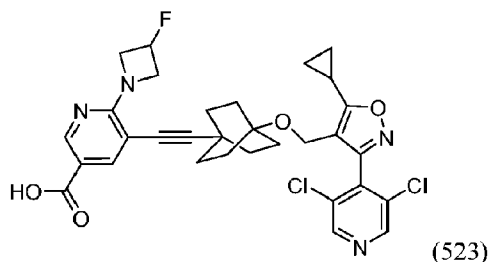
6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-metoxi-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida



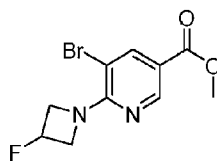
A una solución del ejemplo 375 (0,012 g, 0,019 mmol) y HATU (8,1 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,19 ml) se le añadió una solución de dimetilamina 2 M en MeOH (0,015 ml, 0,029 mmol) seguido de TEA (8,1 µl, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con DMF y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,016 mmol, 83 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 645,2 (M+H).

EJEMPLO 523

Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-6-(3-fluoroazetidin-1-il)nicotínico



ETAPA A. Producto intermedio 523A. Preparación de 5-bromo-6-(3-fluoroazetidin-1-il)nicotinato de metilo



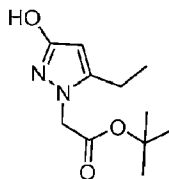
A una solución de 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (0,130 g, 0,519 mmol) en DMF (1,6 ml) se le añadió 3-fluoroazetidina, HCl (0,174 g, 1,56 mmol) seguido de base de Hunig (0,54 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se formó un precipitado de color pardo oscuro, que se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc/CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,135 g, 0,468 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,46-5,25 (m, 1H), 4,69 (ddd, J = 11,1, 6,0, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (ddd, J = 11,1, 5,9, 1,7 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). MS (ESI) 289,0, 291,0 (M+H).

ETAPA B. EJEMPLO 523.

El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio 523A y el producto intermedio 519E según los métodos descritos para la síntesis del ejemplo 130 (Etapas B y C): (18,8 mg, 0,031 mmol, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,55-5,28 (m, 1H), 4,57 (dd a, J = 16,6, 5,3 Hz, 2H), 4,31-4,20 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 6H), 1,44-1,29 (m, 6H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 24. MS (ESI) 611,3 (M+H).

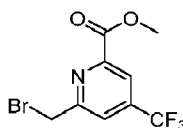
PRODUCTOS INTERMEDIOS

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 524. 2-(5-etil-3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butilo



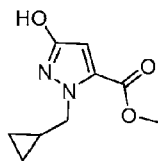
5-etil-1H-pirazol-3-ol (200 mg, 1,784 mmol) se combinó con 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,237 ml, 1,605 mmol) y K₂CO₃ (247 mg, 1,784 mmol) en acetona/DMF (8 ml/2 ml, 4:1). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se formaron dos isómeros en la mezcla de reacción. La reacción se concentró, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla, que se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna Axia 5 u 30 × 100 (gradiente de 10 min); fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: 20-100 % de B durante 10 minutos, a continuación una retención de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 0,345 mmol, 19,33 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,48 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,47 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) 227,2 (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 527. 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)picolinato de metilo



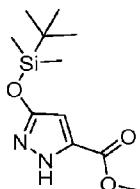
Una mezcla de 6-metil-4-(trifluorometil)picolinato de metilo (300 mg, 1,369 mmol), NBS (244 mg, 1,369 mmol) y AIBN (22,48 mg, 0,137 mmol) en CCl₄ (7 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, el sólido se filtró y se lavó con CCl₄. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,054 mmol, 3,92 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). MS (ESI) 298,0 (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 528. 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



ETAPA A. Producto intermedio 528A. Preparación de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

5

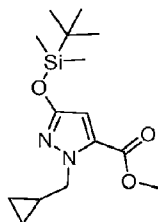


Se añadieron TBDMS-Cl (986 mg, 6,54 mmol) e imidazol (475 mg, 6,98 mmol) a una suspensión en agitación de 3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (620 mg, 4,36 mmol) en acetonitrilo (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min y después se concentró. El residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-30 % de EtOAc/hexanos) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (980 mg, 3,82 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,18 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,29 (s, 6H). MS (ESI) 257,1 (M+H)⁺.

10

15

ETAPA B. Producto intermedio 528B. Preparación de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



20

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,780 mmol), ciclopropilmetanol (113 mg, 1,560 mmol), Ph₃P (368 mg, 1,404 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (276 µl, 1,404 mmol) se disolvieron en THF seco (3901 µl) y se calentaron a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna (24 g, eluyendo con 0-60 % de EtOAc/Hexanos) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (160 mg, 0,515 mmol, 66,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,14 (s, 1H), 4,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,36-1,25 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,53-0,45 (m, 2H), 0,42-0,36 (m, 2H), 0,26 (s, 6H). MS (ESI) 311,2 (M+H)⁺.

25

30

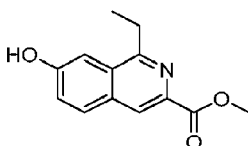
ETAPA C. Producto intermedio 528. 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (160 mg, 0,515 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (0,773 ml, 0,773 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El agente secante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 0,352 mmol, 68,2 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,46 (s a, 1H), 6,16 (s a, 1H), 4,53-3,61 (m, 5H), 1,49-1,16 (m, 1H), 0,78-0,23 (m, 4H). MS (ESI) 197,1 (M+H)⁺.

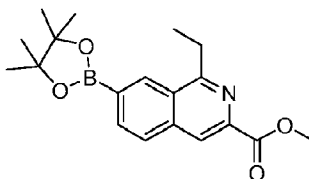
35

40

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 529. 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo



ETAPA A. Producto intermedio 529A. Preparación de 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato de metilo



5

Una mezcla de 7-cloro-1-etilisoquinolin-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0,641 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (212 mg, 0,833 mmol) y acetato potásico (189 mg, 1,922 mmol) en dioxano (3,2 ml) se roció con nitrógeno mientras se agitaba durante 2 min. Después se añadió PdCl₂(dppf) (94 mg, 0,128 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El agente secante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato de metilo (219 mg, 0,645 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) 342,2 (M+H)⁺.

10

15

ETAPA B. Producto intermedio 529. Preparación de 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo

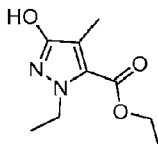
20

25

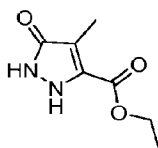
Se añadió NaOH (1,290 ml, 1,290 mmol), seguido de H₂O₂ (0,198 ml, 1,934 mmol) a una solución a 0 °C de 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-carboxilato de metilo (219 mg, 0,645 mmol) en THF (3 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C y después de 5 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con Na₂SO₃ ac. y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-60 % de EtOAc/hexanos) para dar 1-etil-7-hidroxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo (72 mg, 0,311 mmol, 48,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,41 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,66-7,40 (m, 2H), 4,00 (s a, 3H), 3,21 (s a, 2H), 1,28 (s a, 3H). MS (ESI) 232,1 (M+H)⁺.

30

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 530. 1-etil-3-hidroxi-4-methyl-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



ETAPA A. Producto intermedio 530A. Preparación de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



35

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos en Organic Letters, 16(23), 6120-6123; 2014.

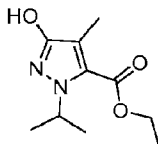
40

ETAPA B. Producto intermedio 530B. Preparación de 1-etil-3-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 528, partiendo del producto intermedio 530A y etanol. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,00 (s, 1H), 4,40-4,00 (m, 4H), 2,14 (s a, 3H), 1,64-0,90 (m, 6H). MS (ESI) 199,1 (M+H)⁺.

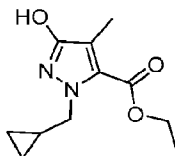
45

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 531. 3-hidroxi-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



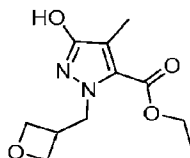
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 528, partiendo del producto intermedio 530A e isopropanol. RMN ^1H (500MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s a, 1H), 5,28-5,10 (m, 1H), 4,27 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 1,99 (s a, 3H), 1,45-1,1 (m, 9H). MS (ESI) 213,1 (M+H) $^+$.

- 5 Preparación del producto intermedio para el ejemplo 532. 1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



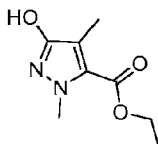
- 10 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 528, partiendo del producto intermedio 530A y ciclopropilmetanol. ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 11,44 (s a, 1H), 4,37 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,23 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,40 (t a, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,22 (m, 1H), 0,55-0,46 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H). MS (ESI) 225,0 (M+H) $^+$.

- 15 Preparación del producto intermedio para el ejemplo 533. 3-hidroxi-4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 20 El compuesto del título se preparó según los métodos descritos para la síntesis del producto intermedio 528, partiendo del producto intermedio 530A y oxetan-3-ilmetanol. ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 11,2 (s a, 1H), 4,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (td, J = 6,9, 14,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) 241,1 (M+H) $^+$.

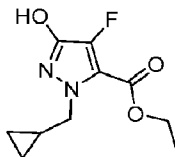
- 25 Preparación del producto intermedio para el ejemplo 534. 3-hidroxi-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 30 El compuesto del título se preparó según los métodos para la síntesis del producto intermedio 528, partiendo del producto intermedio 530A y metanol. ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 11,3 (s a, 1H), 4,37 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,40 (t a, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) 185,1 (M+H) $^+$.

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 535. 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

35



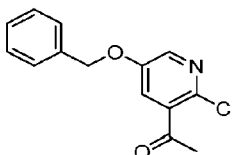
- Una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Producto intermedio 528B) (200 mg, 0,616 mmol) y Selectfluor (262 mg, 0,740 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 90 °C en un vial cerrado herméticamente durante 30 min. Después de refrigerarla, la solución se mezcló con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró por evaporación al vacío. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con el 0-100 % de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (71 mg, 0,311 mmol, 50,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,50 (s a, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,27 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 1,46-1,35 (m, 3H), 1,34-1,19 (m, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,47-0,36 (m, 2H). MS (ESI) 229,1 (M+H) $^+$.

45

Preparación del producto intermedio para el ejemplo 536. 3-(1,1-difluoroetil)-5-hidroxipicolinato de metilo

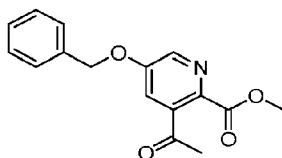


ETAPA A. Producto intermedio 536A. Preparación de 1-(5-(benciloxy)-2-cloropiridin-3-il)etan-1-ona



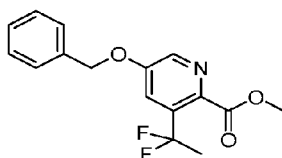
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(2), 679-683; 2010.

ETAPA B. Producto intermedio 536B. Preparación de 3-acetil-5-(benciloxy)picolinato de metilo



A una solución de 1-(5-(benciloxy)-2-cloropiridin-3-il)etan-1-ona (261 mg, 0,997 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (73,0 mg, 0,100 mmol), seguido de Et₃N (0,278 ml, 1,995 mmol). La reacción se calentó en atmósfera de monóxido de carbono (275,79-344,738 Kpa (40-50 psi)) a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con el 0-100 % de EtOAc/hex) para dar 3-acetil-5-(benciloxy)picolinato de metilo (131 mg, 0,459 mmol, 46,0 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,53-8,40 (m, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS (ESI) 286,1 (M+H)⁺.

ETAPA C. Producto intermedio 536C. Preparación de 5-(benciloxy)-3-(1,1-difluoroetil)picolinato de metilo

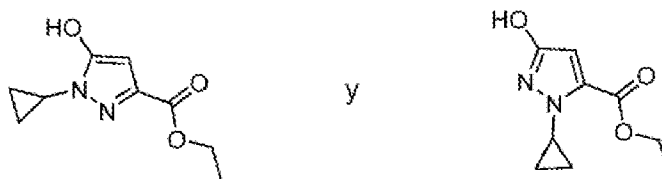


Una mezcla de 3-acetil-5-(benciloxy)picolinato de metilo (56 mg, 0,196 mmol) y Deoxofluor al 50 % en tolueno (1 ml, 2,71 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0-60 % de EtOAc/hex) para proporcionar 5-(benciloxy)-3-(1,1-difluoroetil)picolinato de metilo (42 mg, 0,137 mmol, 69,6 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) 308,1 (M+H)⁺.

ETAPA D. Producto intermedio 536.

A una solución en agitación de 5-(benciloxy)-3-(1,1-difluoroetil)picolinato de metilo (37 mg, 0,120 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió Pd al 10 %-C (30 mg, 0,028 mmol), seguido de 2 gotas de ácido acético. La reacción se puso en un balón de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con el 0-100 % de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (21 mg, 0,097 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,30 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,09 (t, J = 18,4 Hz, 3H); MS (ESI) 218,0 (M+H)⁺.

Preparación de los productos intermedios para los ejemplos 539 y 541. 1-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-ciclopropil-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una suspensión de diclorhidrato de ciclopropilhidrazina (0,515 g, 3,55 mmol) en THF (3,55 ml) se le añadió Et₃N (1,089 ml, 7,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió but-2-inoato de dietilo (0,570 ml, 3,55 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con el 0-100 % de EtOAc/hexanos) para dar 1-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Producto intermedio 539) (150 mg, 0,765 mmol, 21,53 % de rendimiento) y 1-ciclopropil-3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Producto intermedio 541) (85 mg, 0,433 mmol, 12,20 % de rendimiento).

Producto intermedio 539: RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,01 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13-0,97 (m, 4H). MS (ESI) 197,0 (M+H)⁺.

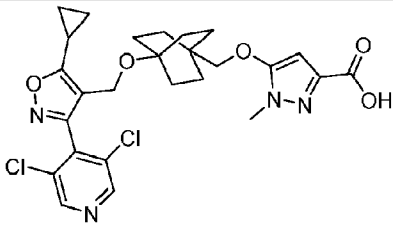
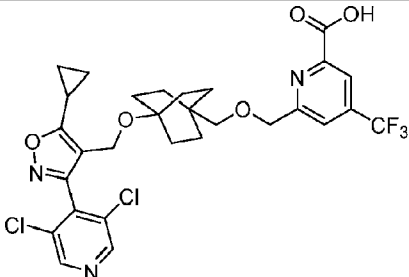
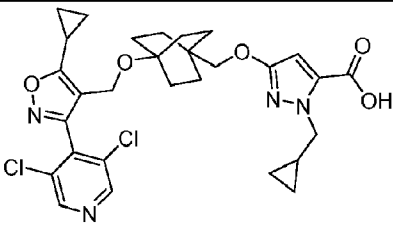
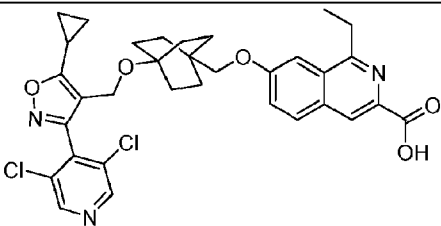
Producto intermedio 541: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,44 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,20 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03-0,85 (m, 4H). MS (ESI) 197,0 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos de la tabla 9 se prepararon según los métodos usados en otras partes de este documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiados.

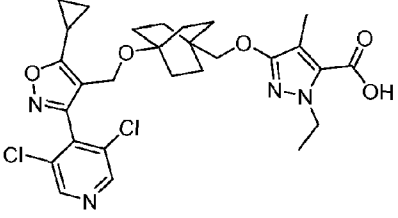
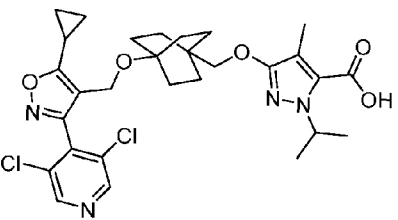
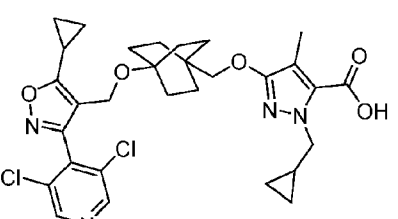
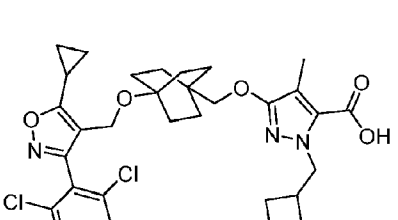
Tabla 9

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
524	Ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s a, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,60 (s a, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,89 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,42 (s a, 6H), 1,28 (s a, 6H), 1,19-1,09 (m, 5H), 1,07-0,99 (m, 2H). CE₅₀ de FXR (nM) = 1497. MS (ESI) 575 (M+H).	Ej. 276
525	Ácido 3-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)metil)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,73 (s, 2H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,27-1,18 (m, 6H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,05-0,96 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 167. MS (ESI) 557 (M+H).	Ej. 104

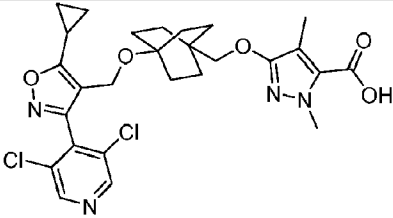
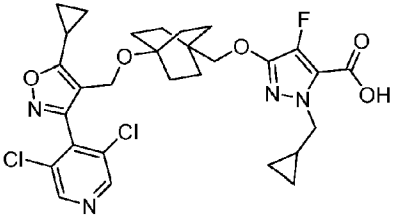
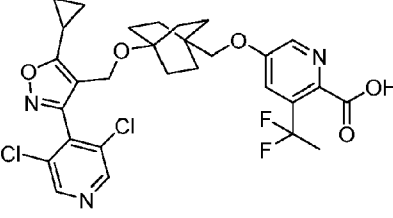
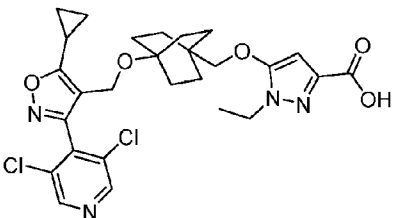
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
526	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,72 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 6H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,08-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 296. MS (ESI) 547 (M+H).	Ej. 276
527	 Ácido 6-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)metil)-4-(trifluorometil)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,82 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 6H), 1,35-1,27 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 86. MS (ESI) 626 (M+H).	Ej. 104
528	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,33-4,09 (m, 4H), 3,55 (s a, 2H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 3H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,44-0,33 (m, 2H), 0,31-0,22 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 276
529	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etilisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,83 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59-7,29 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,45-1,27 (m, 9H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 9,0. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 276

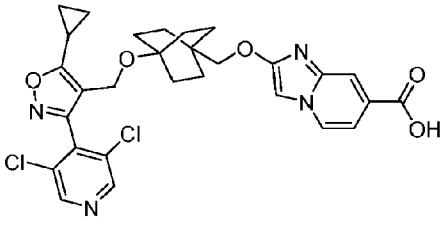
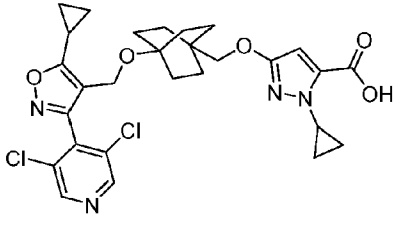
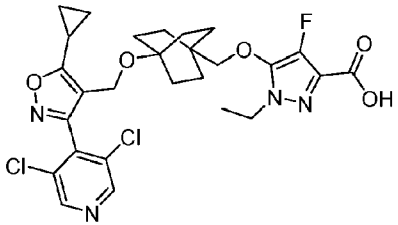
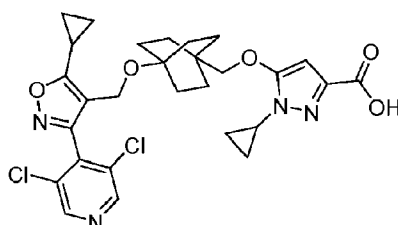
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
530	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,77 (s, 2H), 4,24 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,67 (s a, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,51-1,39 (m, 6H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,22-1,10 (m, 5H), 1,08-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 219. MS (ESI) 575 (M+H).	Ej. 276
531	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,81 (s, 2H), 5,51-5,07 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,36-1,29 (m, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 138. MS (ESI) 589 (M+H).	Ej. 276
532	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (d a, J = 6,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,53-1,44 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,45-0,35 (m, 2H), 0,30-0,20 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 148. MS (ESI) 601 (M+H).	Ej. 276
533	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,81 (s, 2H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,57-1,41 (m, 6H), 1,39-1,27 (m, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1911. MS (ESI) 617 (M+H).	Ej. 276

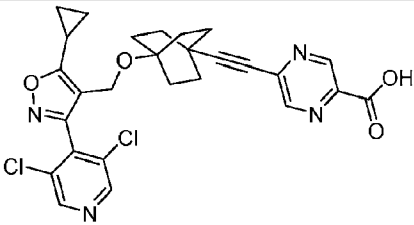
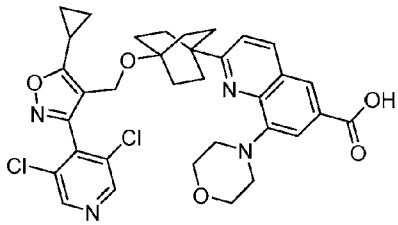
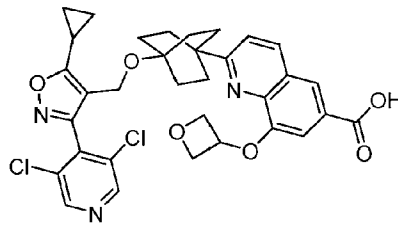
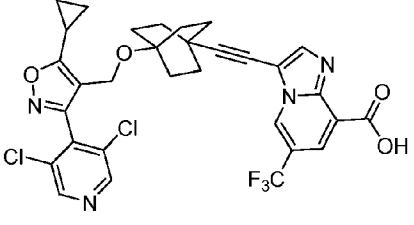
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
534	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,75 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,52-1,36 (m, 6H), 1,34-1,21 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 248. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276
535	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,80 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (d a, J = 6,7 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,36-1,26 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 3H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H), 0,28-0,20 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 50. MS (ESI) 605 (M+H).	Ej. 276
536	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(1,1-difluoroetil)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s, 2H), 8,20 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,04 (t a, J = 19,0 Hz, 3H), 1,59-1,48 (m, 6H), 1,41-1,33 (m, 6H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 55. MS (ESI) 608 (M+H).	Ej. 276
537	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,74 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,38-1,29 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 79. MS (ESI) 561 (M+H).	Ej. 276

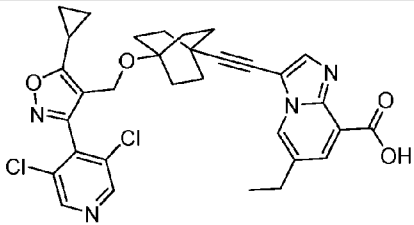
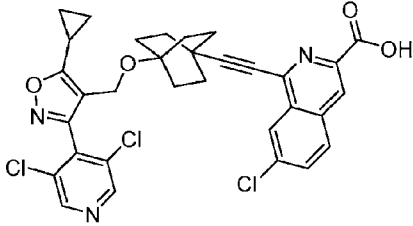
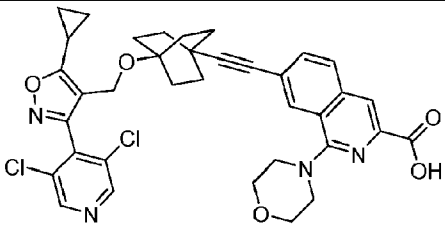
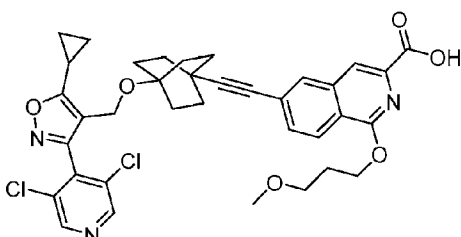
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
538	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,79 (s, 2H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 6H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 90. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 276
539	 Ácido 1-ciclopropil-3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,77 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,45-4,27 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 6H), 1,37-1,29 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 25. MS (ESI) 573 (M+H).	Ej. 276
540	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 345. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 276
541	 Ácido 1-ciclopropil-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,78 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,43-1,32 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 59. MS (ESI) 573 (M+H).	Ej. 276

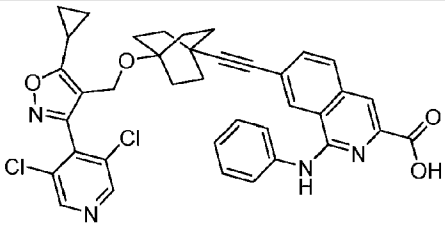
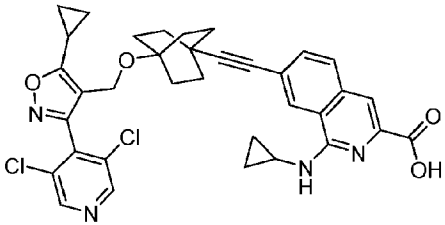
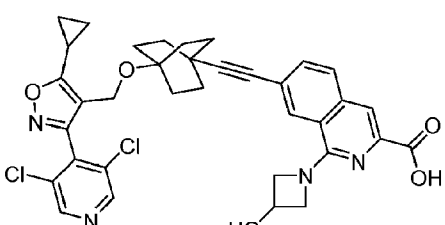
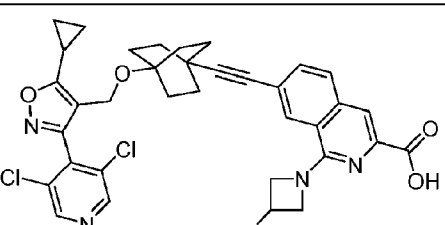
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
542	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)pirazin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s a, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,54 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 4880. MS (ESI) 539,1 (M+H).	Ej. 130
543	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 3,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,34 (s a, 4H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 6H), 1,52-1,38 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 469. MS (ESI) 649,3 (M+H).	Ej. 410
544	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 1,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,49 (quint., J = 5,3 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,68 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 118. MS (ESI) 636,3 (M+H).	Ej. 391
545	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83-8,67 (m, 3H), 7,99 (d a, J = 19,7 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 6H), 1,50-1,35 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 5. MS (ESI) 645,3 (M+H)	Ej. 130

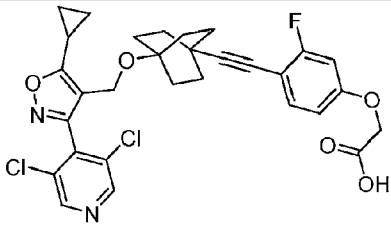
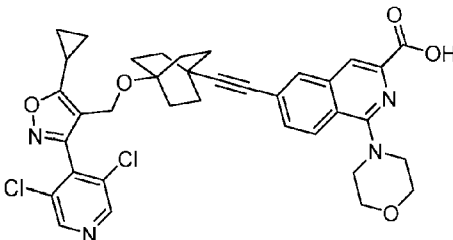
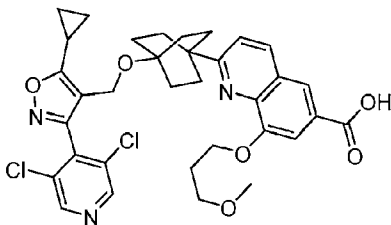
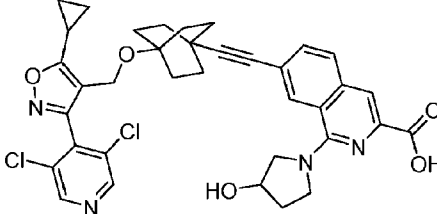
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
546	 Ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 2H), 8,31 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,77 (d a, J = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (s a, 1H), 1,90 (s a, 6H), 1,40 (s a, 6H), 1,23 (t a, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 1,04 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 7. MS (ESI) 605,1 (M+H).	Ej. 520
547	 Ácido 7-cloro-1-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 1,46 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 6H), 1,49-1,36 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 251. MS (ESI) 622,4 (M+H).	Ej. 130
548	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,62 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (s a, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,48-1,35 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 13. MS (ESI) 673,0 (M+H).	Ej. 519
549	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,57 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 6H), 1,49-1,35 (m, 6H), 1,15 (dd a, J = 8,2, 2,5 Hz, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 126. MS (ESI) 676,3 (M+H).	Ej. 519

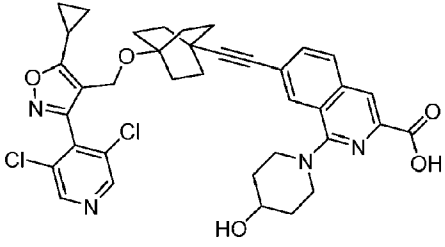
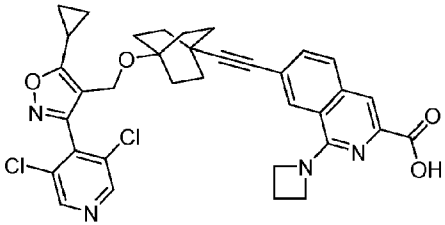
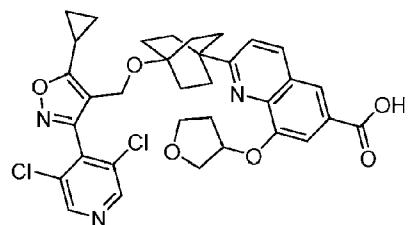
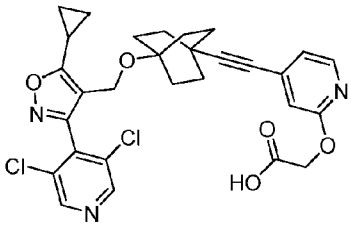
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
550	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(fenilamino)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 7,3 Hz, 1H), (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,52-1,36 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 186.	Ej. 519
551	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(ciclopropilamino)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,83 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,46-1,31 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,1 Hz, 2H), 0,77 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 0,61 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 406. MS (ESI) 643,1 (M+H).	Ej. 519
552	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,88 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,10 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 3,64 (s a, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 6H), 1,43-1,28 (m, 6H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,05 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 100. MS (ESI) 659,3 (M+H).	Ej. 519
553	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etinil)-1-(3-fluoroazetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,91 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,57 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65-5,36 (m, 1H), 4,71 (d a, J = 17,6 Hz, 2H), 4,53-4,35 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 4,5 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 12. MS (ESI) 660,9 (M+H).	Ej. 519

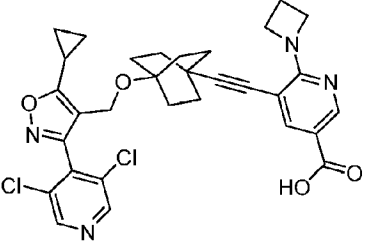
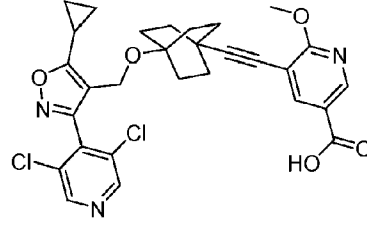
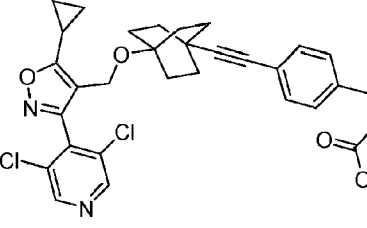
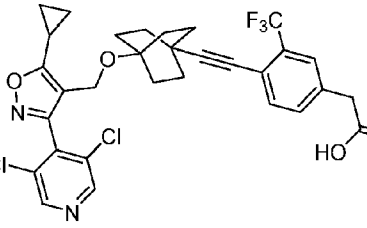
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
554	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-fluorofenoxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,22 (t a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 6,63 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 6H), 1,44-1,30 (m, 6H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3164. MS (ESI) 585,3 (M+H).	Ej. 130
555	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,10-7,99 (m, 3H), 7,54 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,83 (d a, J = 4,0 Hz, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 6H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 87. MS (ESI) 673,0 (M+H).	Ej. 519
556	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(3-metoxipropoxi)quinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,08 (quint., J = 6,3 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,58-1,45 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 30. MS (ESI) 652,1 (M+H).	Ej. 391
557	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,29 (s a, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 6H), 1,49-1,31 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 188. MS (ESI) 673,2 (M+H).	Ej. 519

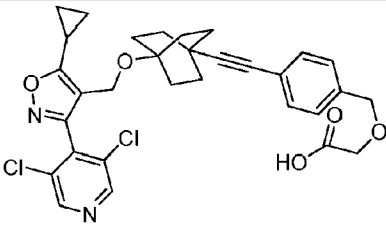
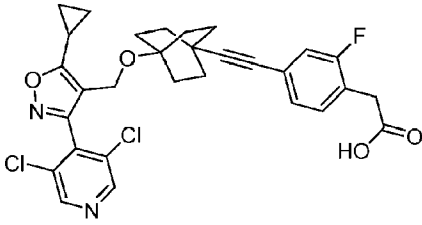
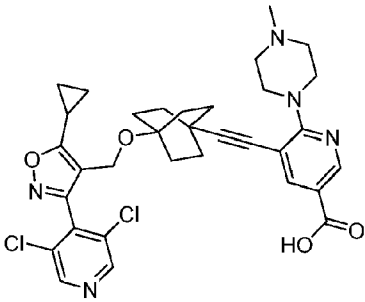
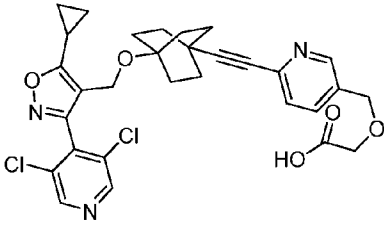
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
558	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,80-3,56 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 1H), 3,06 (t a, J = 10,8 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 6H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 687,3 (M+H).	Ej. 519
559	 Ácido 1-(azetidin-1-il)-7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,54 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,40 (s a, 4H), 4,20 (s, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 6H), 1,47-1,32 (m, 6H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,10-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 20. MS (ESI) 643,3 (M+H).	Ej. 519
560	 Ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinolin-6-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (s a, 4,26 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,81 (td, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 6H), 1,58-1,40 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,9 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 286. MS (ESI) 650,1 (M+H).	Ej. 391
561	 2-((4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-2-il)oxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,03 (d a, J = 5,1 Hz, 1H), 6,85 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,27 (dd a, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H), 1,88-1,75 (m, 6H), 1,47-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 779. MS (ESI) 568,2 (M+H).	Ej. 130

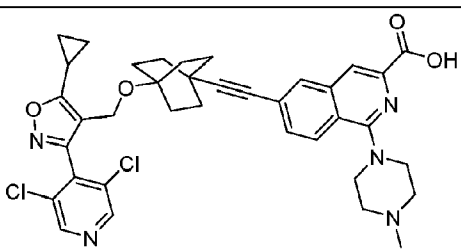
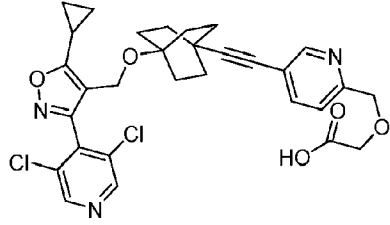
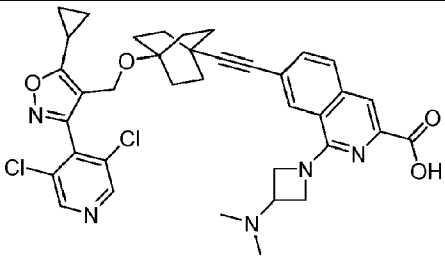
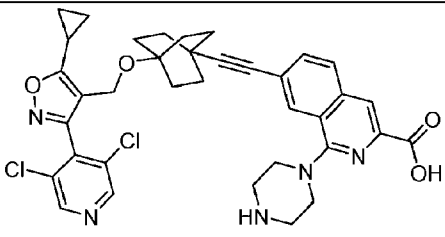
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
562	 Ácido 6-(azetidin-1-il)-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,25 (t a, J = 7,4 Hz, 4H), 4,19 (s, 2H), 2,32-2,21 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 6H), 1,45-1,33 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,09-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 21. MS (ESI) 593,4 (M+H).	Ej. 130
563	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-metoxinicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 6H), 1,42-1,28 (m, 6H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 568,2 (M+H).	Ej. 130
564	 Ácido 3-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)fenil)propanoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,77 (t a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,47 (s a, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,41-1,28 (m, 6H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 175.	Ej. 130
565	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-(trifluorometil)fenil)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,56 (s a, 1H), 7,40 (s a, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,56 (s a, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 6H), 1,42-1,25 (m, 6H), 1,15-1,07 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 115. MS (ESI) 619,3 (M+H).	Ej. 130

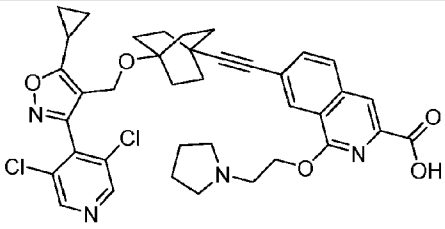
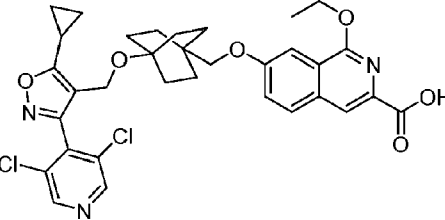
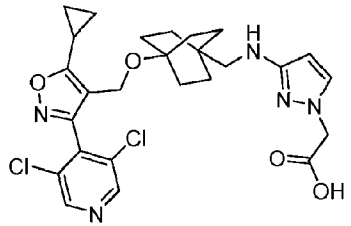
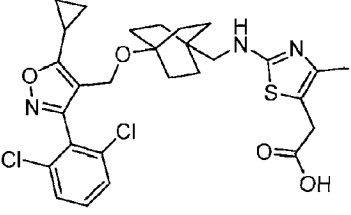
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
566	 Ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)bencil)oxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,27 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 6H), 1,45-1,29 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 194. MS (ESI) 581 (M+H).	Ej. 130
567	 Ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-fluorofenil)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 7,19 (t a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,38 (s a, 2H), 2,25 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 1,75 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,40-1,26 (m, 6H), 1,15-1,07 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 121. MS (ESI) 569,2 (M+H).	Ej. 130
568	 Ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 3,51-3,24 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,92-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,80 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,43-1,30 (m, 6H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 524. MS (ESI) 636,1 (M+H).	Ej. 523
569	 Ácido 2-((6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-3-il)metoxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,44 (s a, 1H), 7,70 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,06 (s a, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,80 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,42-1,30 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1365. MS (ESI) 582,1 (M+H).	Ej. 130

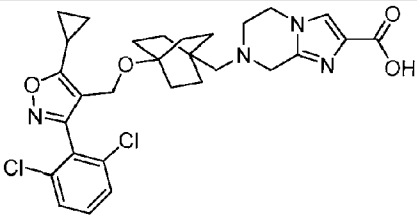
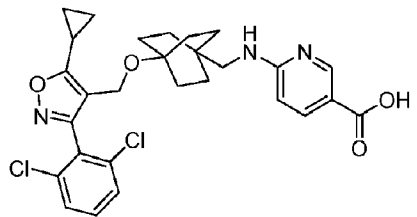
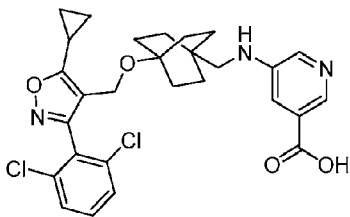
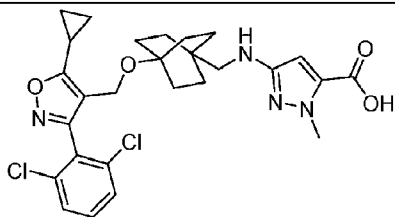
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
570	 Ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,58 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,06 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 201. MS (ESI) 686,1 (M+H).	Ej. 519
571	 Ácido 2-((5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-2-il)metoxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,40 (s a, 1H), 7,73 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,12 (s a, 2H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,78 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,34 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,05 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 272. MS (ESI) 582,2 (M+H).	Ej. 130
572	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,96 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,70 (s a, 6H), 2,29 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 1,84 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,38 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 3H), 1,07 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 61. MS (ESI) 686,2 (M+H).	Ej. 519
573	 Ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(piperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,63-3,34 (m, 8H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,85 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,44-1,32 (m, 6H), 1,16-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1627. MS (ESI) 672,2 (M+H).	Ej. 519

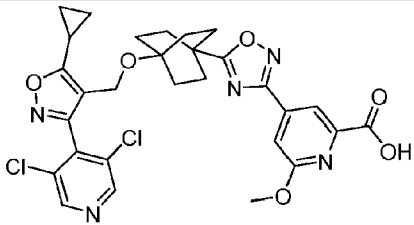
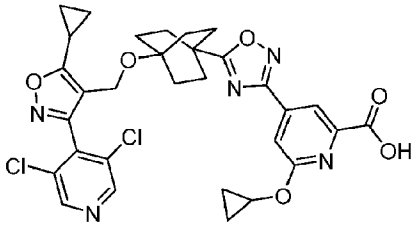
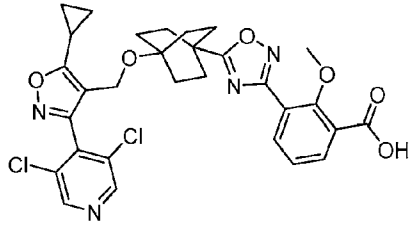
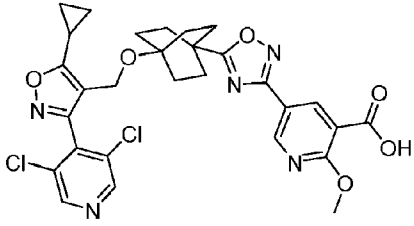
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
574	 Ácido 7-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,64 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,97 (s a, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,84 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,38 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1373. MS (ESI) 701,5 (M+H).	Ej. 521
575	 Ácido 7-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 4,59 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,10-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 638,1 (M+H).	Ej. 357
576	 Ácido 2-(3-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-1H-pirazol-1-il)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,34-2,18 (m, 1H), 1,38 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,30 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,12 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,06 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2737. MS (ESI) 545,4 (M+H).	Ej. 362
577	 Ácido 2-(2-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-4-metiltiazol-5-il)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64-7,58 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,17 (s a, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,86 (s a, 3H), 2,26 (s a, 1H), 1,46-1,34 (m, 6H), 1,29 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,12 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,05 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 860. MS (ESI) 576,4 (M+H).	Ej. 362

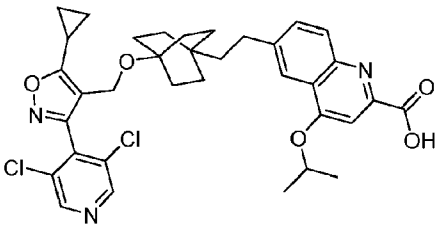
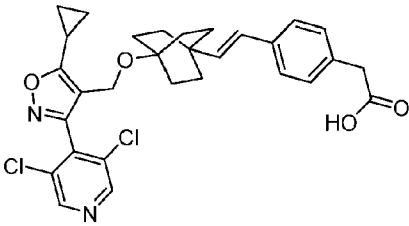
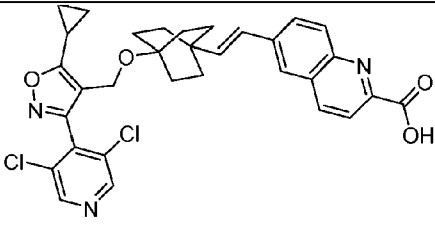
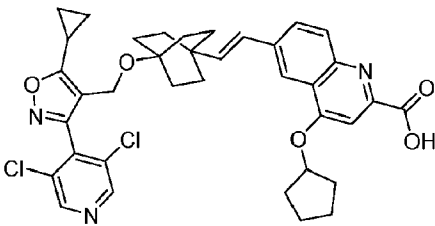
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
578	 Ácido 7-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,73-3,50 (m, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,37 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,28 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,04 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 903. MS (ESI) 571,4 (M+H).	Ej. 362
579	 Ácido 7-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,73 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,37 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,28 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,03 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 70. MS (ESI) 542,1 (M+H).	Ej. 362
580	 Ácido 5-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 5,87 (s a, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,73 (d a, J = 5,2 Hz, 2H), 2,33-2,17 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 6H), 1,32 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,12 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,08-1,01 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 543. MS (ESI) 542,3 (M+H).	Ej. 362
581	 Ácido 3-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,58 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,37 (d a, J = 8,5 Hz, 6H), 1,29 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,05 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 265. MS (ESI) 545,3 (M+H).	Ej. 362

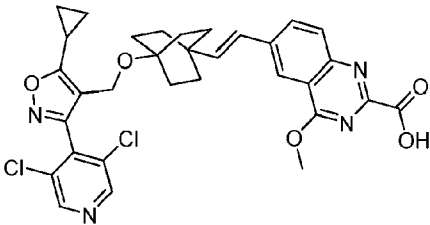
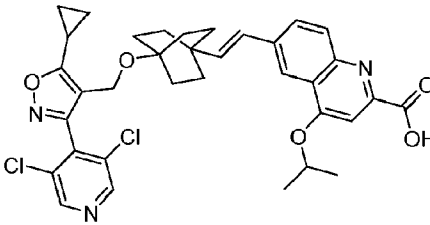
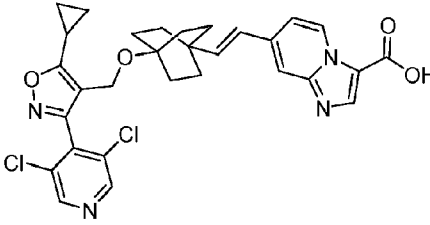
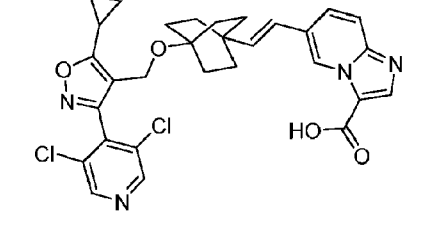
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
582	 Ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,74 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 6H), 1,57-1,46 (m, 6H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 2024. MS (ESI) 611 (M+H).	Ej. 258
583	 Ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,54 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,81 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 0,72 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 955. MS (ESI) 637 (M+H).	Ej. 258
584	 Ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85-7,64 (m, 4H), 7,53 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 6H), 1,58-1,45 (m, 6H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 296. MS (ESI) 610 (M+H).	Ej. 69
585	 Ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxinicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83-8,75 (s, 3H), 8,44 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 114. MS (ESI) 612 (M+H).	Ej. 253

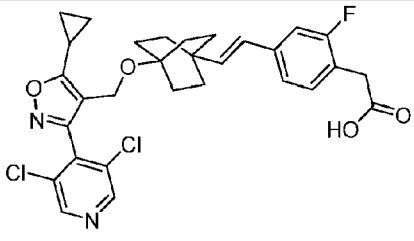
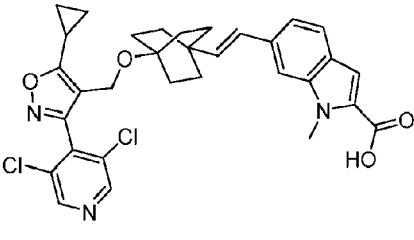
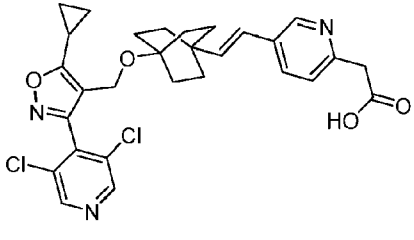
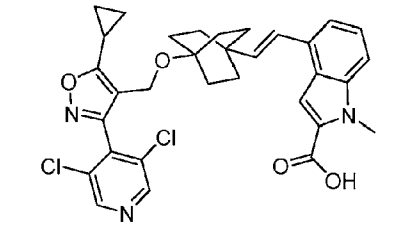
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
586	 Ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97-8,53 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,14-4,99 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 12H), 1,37-1,24 (m, 8H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,06 (d a, J = 2,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 30. MS (ESI) 650 (M+H)	Ej. 430
587	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94-8,45 (m, 2H), 7,26 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,28-4,14 (m, 2H), 3,64-3,42 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 516
588	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91-8,70 (m, 2H), 8,50-8,33 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,97-7,84 (m, 2H), 6,56-6,27 (m, 2H), 4,34-4,11 (m, 2H), 2,38-2,19 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 6H), 1,48-1,36 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 88. MS (ESI) 590 (M+H).	Ej. 516
589	 Ácido (E)-4-(ciclopentiloxi)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)quinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00-8,68 (m, 2H), 8,17-7,84 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 17. MS (ESI) 674 (M+H).	Ej. 516

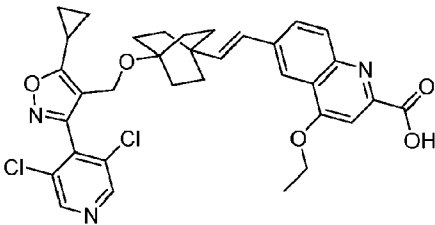
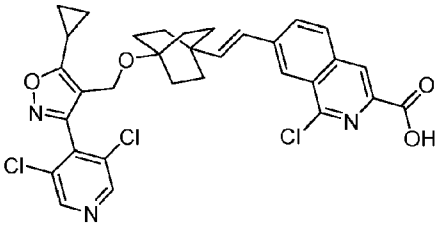
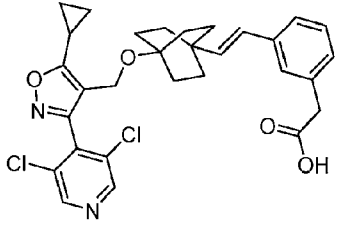
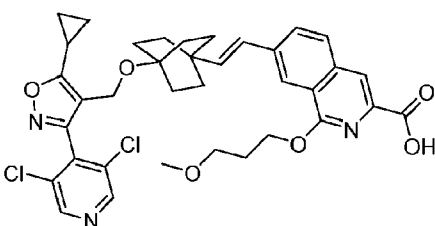
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
590	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-metoxiquinazolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03-8,69 (m, 2H), 8,09-7,89 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 6H), 1,45-1,37 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 944. MS (ESI) 621 (M+H).	Ej. 516
591	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85-8,81 (m, 2H), 8,04-7,88 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 7H), 1,47-1,42 (m, 6H), 1,40 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 16. MS (ESI) 648 (M+H).	Ej. 516
592	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,31 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,32 (t a, J = 4,3 Hz, 1H), 1,64-1,56 (m, 6H), 1,43-1,37 (m, 6H), 1,16 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 194. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 516
593	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19-9,07 (m, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,79-7,62 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1129. MS (ESI) 579 (M+H).	Ej. 516

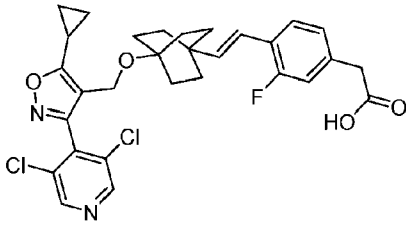
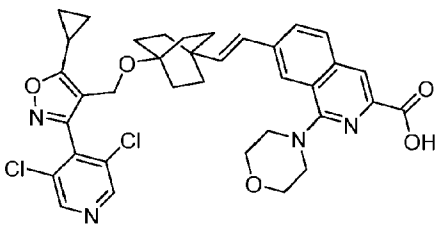
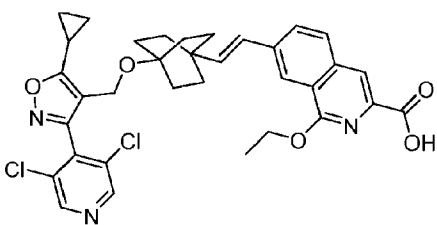
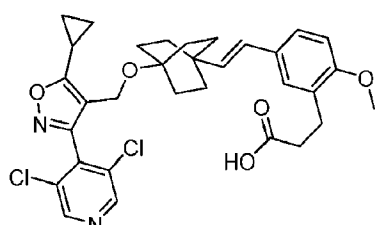
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
594	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,18 (s a, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 6H), 1,36 (s a, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 153. MS (ESI) 571 (M+H).	Ej. 516
595	 Ácido (E)-6-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 49. MS (ESI) 592 (M+H).	Ej. 516
596	 Ácido (E)-2-(5-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85-8,78 (m, 2H), 8,43-8,12 (m, 1H), 7,73-7,46 (m, 2H), 7,27-7,08 (m, 1H), 6,30-6,02 (m, 2H), 4,36-4,05 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,56 (d a, J = 6,7 Hz, 6H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1350. MS (ESI) 554 (M+H).	Ej. 516
597	 Ácido (E)-4-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 2H), 7,35 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,51 (d a, J = 16,2 Hz, 1H), 6,24 (d a, J = 16,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 208. MS (ESI) 592 (M+H).	Ej. 516

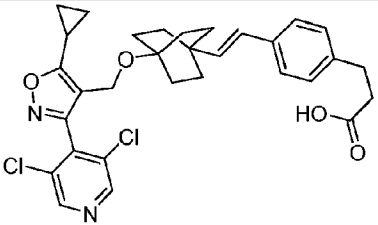
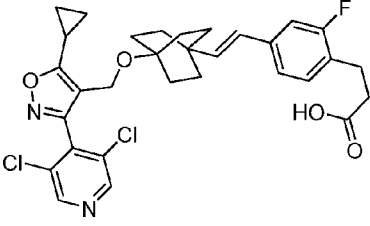
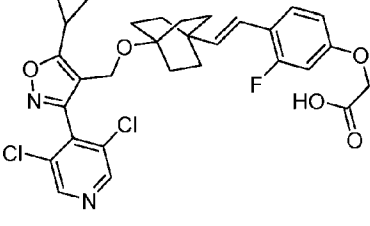
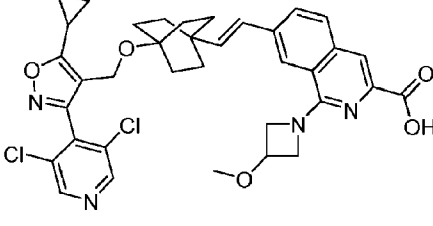
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
598	 Ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,15-7,81 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 6H), 1,50 (t a, J = 6,9 Hz, 3H), 1,43-1,34 (m, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 11. MS (ESI) 634 (M+H).	Ej. 516
599	 Ácido (E)-1-cloro-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,53 (d a, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20-8,11 (m, 2H), 8,05 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,60-6,45 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 6H), 1,42 (s a, 6H), 1,20-1,13 (m, 3H), 1,07 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 15. MS (ESI) 624 (M+H).	Ej. 516
600	 Ácido (E)-2-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 7,06 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 6,24-6,06 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,37-2,21 (m, 1H), 1,56 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,38 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 2038. MS (ESI) 553 (M+H).	Ej. 516
601	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,10-7,99 (m, 2H), 7,99-7,84 (m, 2H), 6,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,56 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 6H), 1,46-1,31 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 678 (M+H).	Ej. 518

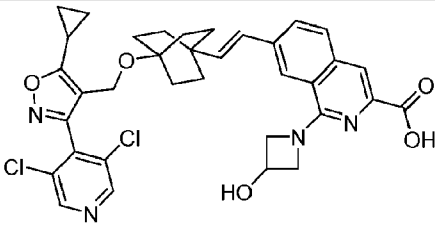
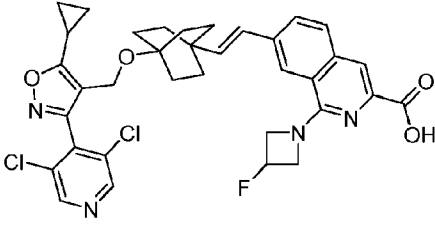
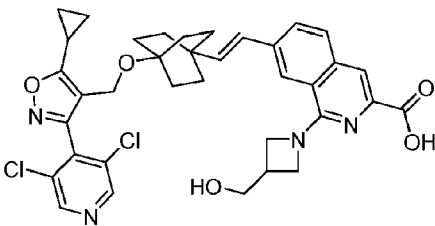
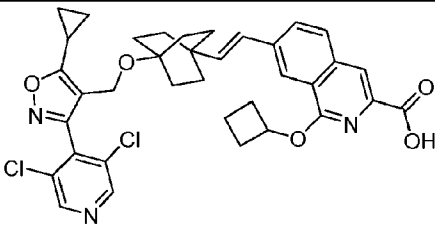
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
602	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenil)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,50-7,32 (m, 1H), 7,13-6,87 (m, 2H), 6,36-5,95 (m, 2H), 4,29-4,08 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,07 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 81. MS (ESI) 571 (M+H).	Ej. 516
603	 Ácido (E)-7-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,99-7,83 (m, 3H), 6,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,44-3,28 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 6H), 1,49-1,37 (m, 6H), 1,16 (dt, J = 8,1, 3,0 Hz, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 18. MS (ESI) 675 (M+H).	Ej. 516
604	 Ácido (E)-7-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 2H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 2H), 6,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,56 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,26 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 1,57 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,42 (t a, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 (s a, 6H), 1,15 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,05 (d a, J = 2,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 44,1. MS (ESI) 634,1 (M+H).	Ej. 518
605	 Ácido (E)-3-(5-(2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-metoxifenil)propanoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03-8,65 (m, 2H), 7,25-7,05 (m, 2H), 6,85 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,75 (s a, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,29 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 1,57 (d a, J = 7,7 Hz, 6H), 1,41 (d a, J = 6,4 Hz, 6H), 1,16 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 432. MS (ESI) 597 (M+H).	Ej. 516

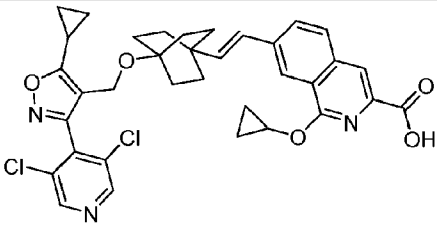
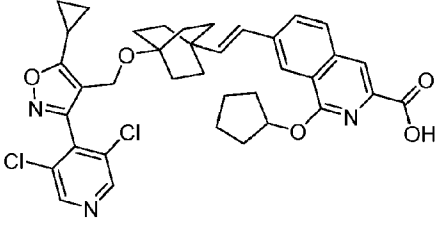
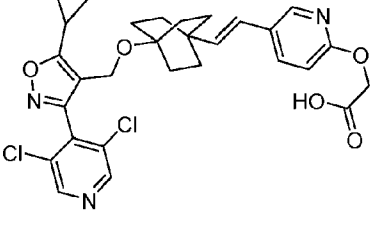
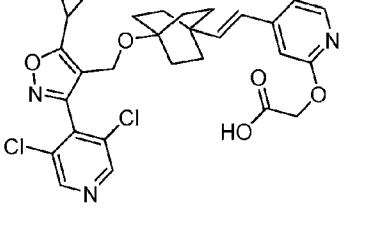
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
606	 Ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)propanoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,32-6,83 (m, 4H), 6,15 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,50 (s a, 2H), 2,78 (t a, J = 7,4 Hz, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,9 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 160. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 516
607	 Ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)propanoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,39-6,70 (m, 3H), 6,16 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,77 (t a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,42-1,29 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 269. MS (ESI) 585 (M+H).	Ej. 516
608	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenoxi)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,36 (t a, J = 9,2 Hz, 1H), 6,71-6,57 (m, 2H), 6,19-6,15 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,54 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,40-1,29 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 1033. MS (ESI) 587 (M+H).	Ej. 516
609	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,97-7,68 (m, 4H), 6,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,23 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,61 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,39 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 67. MS (ESI) 675 (M+H).	Ej. 516

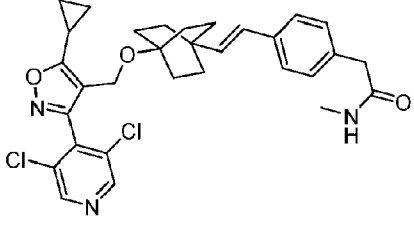
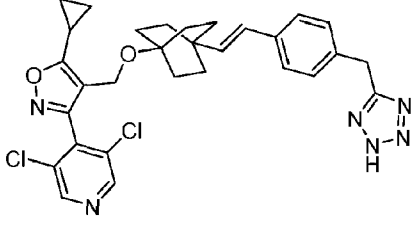
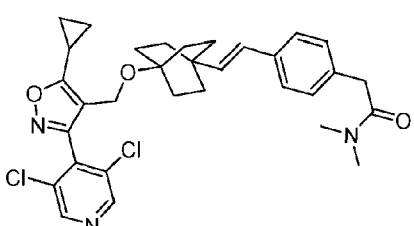
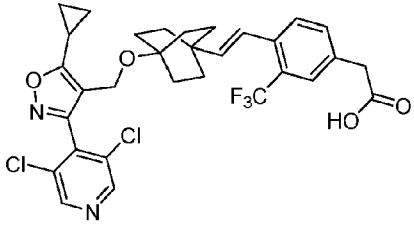
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
610	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,96-7,65 (m, 4H), 6,48 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (d a, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 6H), 1,16 (dt, J = 8,2, 3,0 Hz, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 77. MS (ESI) 661 (M+H).	Ej. 516
611	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 8,01-7,66 (m, 4H), 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,61-5,45 (m, 1H), 4,77-4,64 (m, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 6H), 1,16 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,10 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 22. MS (ESI) 663 (M+H).	Ej. 516
612	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,88-7,63 (m, 4H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 6H), 1,47-1,39 (m, 6H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 108. MS (ESI) 675 (M+H).	Ej. 516
613	 Ácido (E)-1-ciclobutoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,96 (s a, 1H), 7,79 (s a, 3H), 6,49-6,23 (m, 2H), 5,57-5,32 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,14 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,81 (s a, 4H), 1,63 (s a, 6H), 1,40 (s a, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 298. MS (ESI) 660 (M+H).	Ej. 518

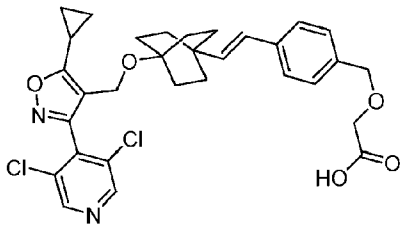
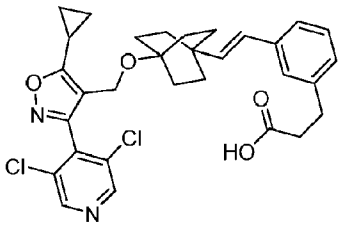
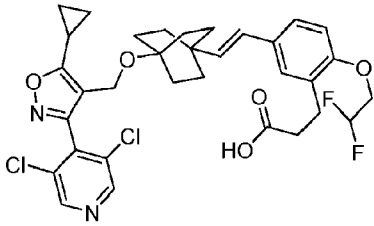
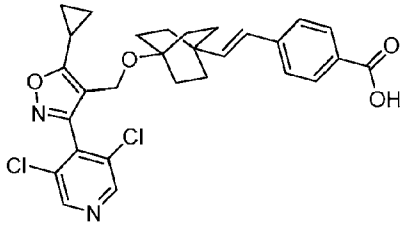
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
614	 Ácido (E)-1-ciclopropoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,01-7,86 (m, 3H), 6,54-6,29 (m, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,61 (d a, J = 8,2 Hz, 6H), 1,43-1,37 (m, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 3,4 Hz, 2H), 0,83 (s a, 4H). CE₅₀ del FXR (nM) = 51. MS (ESI) 646 (M+H).	Ej. 518
615	 Ácido (E)-1-(ciclopentiloxi)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92-8,56 (m, 2H), 8,04-7,78 (m, 4H), 6,57-6,24 (m, 2H), 5,75 (s a, 1H), 4,37-4,06 (m, 2H), 2,32 (t a, J = 4,4 Hz, 1H), 2,05 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 1,82 (s a, 4H), 1,67-1,58 (m, 8H), 1,43-1,35 (m, 6H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 52. MS (ESI) 674 (M+H).	Ej. 518
616	 Ácido (E)-2-((5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)oxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,24-5,92 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,07 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 3037. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 516
617	 Ácido (E)-2-((4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)oxi)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03-8,62 (m, 2H), 7,96 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 6H), 1,43-1,36 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1465. MS (ESI) 570 (M+H).	Ej. 516

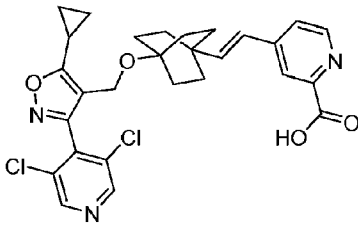
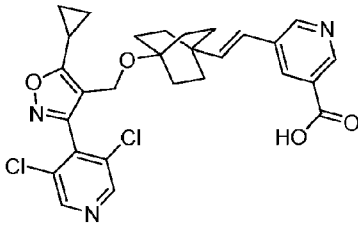
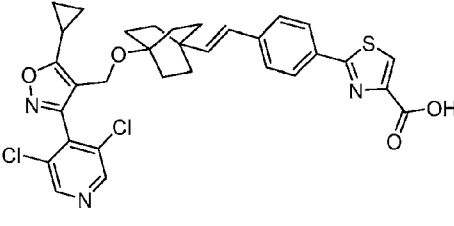
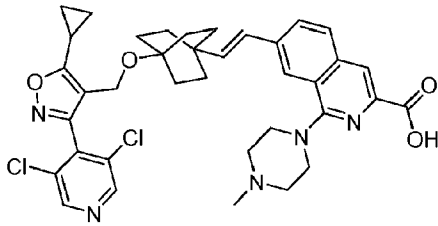
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
618	 (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)-N-metilacetamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,85-7,68 (m, 1H), 7,36-6,98 (m, 4H), 6,31-5,73 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,57 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 6H), 1,47-1,36 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 393. MS (ESI) 566 (M+H).	Ej. 516
619	 (E)-4-(((4-(4-((2H-tetrazol-5-il)metil)estiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,52-7,11 (m, 4H), 6,26-5,84 (m, 2H), 4,22 (d a, J = 9,2 Hz, 4H), 2,30 (t a, J = 4,9 Hz, 1H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 3,1 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 213. MS (ESI) 577 (M+H).	Ej. 516
620	 (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilacetamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,26 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 6H), 1,39-1,34 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 382. MS (ESI) 580 (M+H).	Ej. 516
621	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-(trifluorometil)fenil)acético	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,60 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 6H), 1,41-1,33 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 43. MS (ESI) 621 (M+H).	Ej. 516

(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
622	 Ácido (E)-2-((4-(2-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)bencil)oxi)acético	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,31 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,29 (dd a, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,55 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,36 (s a, 6H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,07 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 176. MS (ESI) 583 (M+H).	Ej. 516
623	 Ácido (E)-3-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)propanoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 2H), 7,23-7,11 (m, 3H), 7,03 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 6,13 (d a, J = 3,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,77 (t a, J = 7,5 Hz, 2H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,55 (d a, J = 8,2 Hz, 7H), 1,43-1,30 (m, 7H), 1,14 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,07 (d a, J = 2,4 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 843. MS (ESI) 567 (M+H).	Ej. 516
624	 Ácido (E)-3-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)propanoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,89 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,51-6,23 (m, 1H), 6,14-5,86 (m, 2H), 4,39-4,04 (m, 4H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,37-2,26 (m, 3H), 1,54 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,36 (d a, J = 7,0 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 438. MS (ESI) 647 (M+H).	Ej. 516
625	 Ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 2H), 7,84 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 6,59-5,74 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (d a, J = 2,7 Hz, 2H). CE ₅₀ del FXR (nM) = 350. MS (ESI) 539 (M+H).	Ej. 516

(continuación)

N.º de ej.	Estructura	RMN ¹ H, CE ₅₀ del FXR y MS (ESI)	Método
626	 Ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)picolínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,56 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,59 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,39 (d a, J = 7,3 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 879. MS (ESI) 540 (M+H).	Ej. 516
627	 Ácido (E)-5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)nicotínico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89-8,66 (m, 4H), 8,21 (s a, 1H), 6,41 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,30 (s a, 1H), 1,58 (s a, 6H), 1,37 (s a, 6H), 1,14 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 1153. MS (ESI) 540 (M+H).	Ej. 516
628	 Ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 6,46-6,15 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,59 (d a, J = 7,9 Hz, 6H), 1,38 (d a, J = 6,4 Hz, 6H), 1,15 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 72. MS (ESI) 622 (M+H).	Ej. 516
629	 Ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,93 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,52 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,51-3,36 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,67 (s a, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 1,61 (d a, J = 7,6 Hz, 6H), 1,39 (s a, 6H), 1,15 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (s a, 2H). CE₅₀ del FXR (nM) = 35. Ratón <i>in vivo</i> (3 mg/kg, a 6 h): <i>Cypa7a1</i> = -97 %, <i>Fgf15</i> = +7,1x. MS (ESI) 688 (M+H).	Ej. 516

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

5 Los compuestos ejemplificados de la presente invención se probaron en el ensayo indicador transitorio de FXR humano/Gal4-luciferasa, y los resultados del ensayo se describieron en el apartado EJEMPLOS más adelante en el presente documento.

Se utilizó un sistema indicador de construcción de fusión Gal4-hFXR como ensayo principal para caracterizar la actividad del compuesto. Una construcción que incluía 5 copias del elemento de respuesta del promotor Gal4 cadena arriba de un ADNc indicador de luciferasa de luciérnaga se expresó de manera estable en células HEK293. Esta línea celular indicadora se mantuvo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco) complementado con solución de penicilina-estreptomicina (P/S) al 1 %, zeocina 500 µg/ml y suero bovino fetal tratado con carbón/dextrano (cs-FBS) al 10 % a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Se construyó otro plásmido en el que el promotor del citomegalovirus humano en el vector pcDNA3.1 dirige la expresión del ADNc que codifica una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión al ADN del factor de transcripción Gal4 fusionado con el dominio de unión al ligando del FXR humano.

El día anterior a la transfección, las células indicadoras en cultivo se separan de la placa con tripsina y se siembran en un matraz T75 a una densidad suficiente para alcanzar aproximadamente un 90 % de confluencia a la mañana siguiente. Los reactivos de transfección se preparan diluyendo por separado 25 µg del plásmido pcDNA3.1-Gal4-FXR en 1,87 ml de Opti-MEM (Thermo-Fisher) y 40 µl de Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) en 1,87 ml de Opti-MEM, y añadiendo a continuación la solución de ADN diluida a la solución de Lipofectamine 2000 diluida e incubando a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. La mezcla se diluye adicionalmente con 10 ml de una solución compuesta de DMEM, cs-FBS al 10 % y P/S al 1 % inmediatamente antes de transferir a las células. El medio de cultivo de mantenimiento se aspira de las células y se añade la mezcla de transfección final antes de que las células se incuben durante una noche a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Este protocolo se puede ampliar y las células transfectadas de forma transitoria se pueden criopreservar en un formato listo para ensayo.

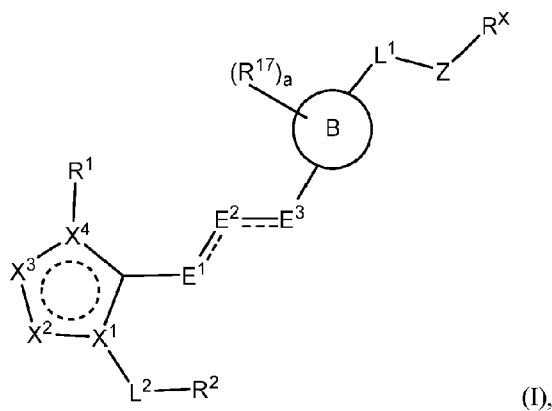
Para pruebas de compuestos, se distribuyen 100 nl de los compuestos (diluciones en serie en DMSO) con un dosificador acústico Echo (Labcyte) en los pocillos de una placa blanca de 384 pocillos con fondo transparente Corning/Costar. Las células transfectadas se recogen, se cuentan y se diluyen de manera que se siembren entre 10 y 25 000 células en 25 µl en cada pocillo de la placa de ensayo de compuestos de 384 pocillos. Las células tratadas con el compuesto se incuban durante una noche a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. A la mañana siguiente, se añaden 25 µl de Steady-Glo (Promega) a cada pocillo de la placa, la mezcla se incuba durante 15 min con agitación y se mide la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los recuentos de fondo de las células tratadas solo con DMSO se restan de todos los recuentos sin procesar y los valores corregidos se convierten en un porcentaje de la respuesta de control lograda con GW-4064 8 µM. Estos datos se ajustan a una ecuación logarítmica de agonista-respuesta de 4 parámetros para calcular un valor de CE₅₀. Ejemplo de ensayo *in vivo*: PK/PD aguda en ratón. Se adquieren ratones macho C57BL6/NTac, con un peso de 25-28 g, de Taconic Labs (Hudson, NY) y se mantienen con dieta proteica para roedores Teklad Global 18 % (Harlan Laboratories). Tras 1 semana de aclimatación, los ratones se clasifican en grupos según su peso corporal. Se administra a los ratones una única dosis oral de vehículo o compuesto experimental. La exposición sistémica al compuesto se evalúa en plasma procedente de sangre extraída a través de la vena submandibular 1 hora después de la dosis y al finalizar el estudio (6 h). A la finalización del estudio, los animales son sacrificados y diseccionados rápidamente. Se divide el lóbulo medial del hígado, del que una mitad se homogeneiza y se analiza para determinar la exposición al compuesto y la otra mitad se guarda en RNAlater (Thermo-Fisher Scientific). También se disecciona el íleon y se conserva en RNAlater. Las muestras de tejido en RNAlater se homogeneizan con perlas de MP Biomedicals. Se extrae el ARN utilizando el kit de aislamiento de ARN total MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) según el protocolo del fabricante. Se determina la concentración de ARN con el espectrofotómetro Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Se realiza transcripción inversa con el kit de síntesis de ADNc SuperScript® VILO de Invitrogen según el protocolo del fabricante. Se realiza PCR en tiempo real con la mezcla maestra de PCR Taqman de Applied Biosystems según el protocolo del fabricante. Todos los cebadores se adquieren de Thermo-Fisher Scientific. Los genes de ratón analizados incluyen Nr0b2 (que codifica el pequeño compañero heterodimérico, SHP), Abcb11 (que codifica la bomba exportadora de sales biliares, BSEP), Cyp7a1, y Cyp8b1 en el hígado y Fgf15, Fabbp6 (que codifica la proteína de unión a ácidos biliares ileales, I-BABP), Slc51a (que codifica la subunidad alfa del transportador de solutos orgánicos, OSTA) y Slc51b (que codifica la subunidad beta del transportador de solutos orgánicos, OSTB) en el íleon. Los cambios estadísticamente significativos en la expresión del gen de FGF15 se expresan como un factor de aumento y la expresión de CYP_{7A1}, como porcentaje de reducción en relación con el control del vehículo.

Tabla A. PD de ratón

N.º de ejemplo	Dosis (mg/kg)	<i>Cyp7a1</i> (cambio en veces a las 6 h con respecto al vehículo)	<i>Fgf15</i> (cambio en veces a las 6 h con respecto al vehículo)
27	30	0,10	2,8
101	3	0,06	21

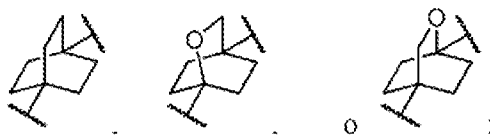
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

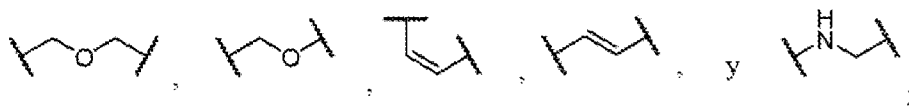


o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde:

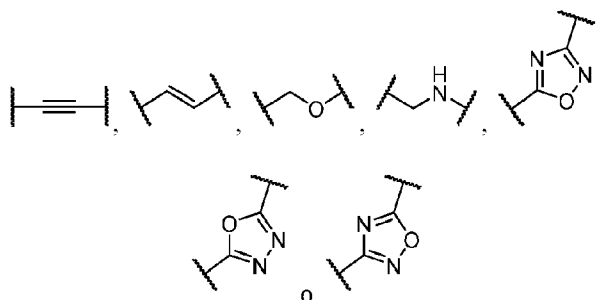
el anillo B es



X¹ y X⁴ son cada uno independientemente C o N;
X² y X³ son cada uno independientemente CR³, N, NR⁴, O o S;
E¹, E² y E³ juntos forman un resto seleccionado entre



L¹ es un enlace covalente,

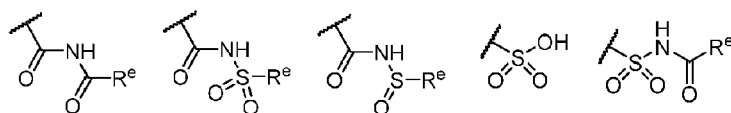


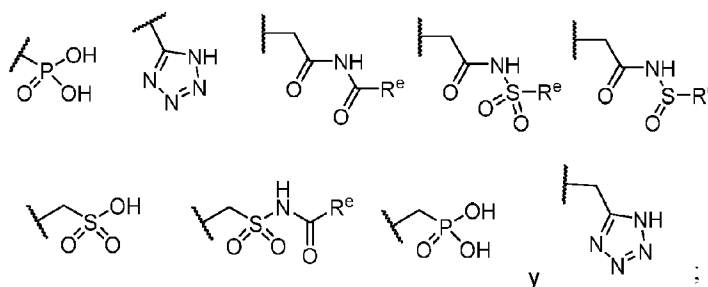
Z es benzo[d]tiazolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo o quinolinilo, cada uno sustituido con de cero a 3 R¹⁰;

L² es un enlace covalente;

R^x es -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -CH₂C(O)OH o -C(O)OCH₃;

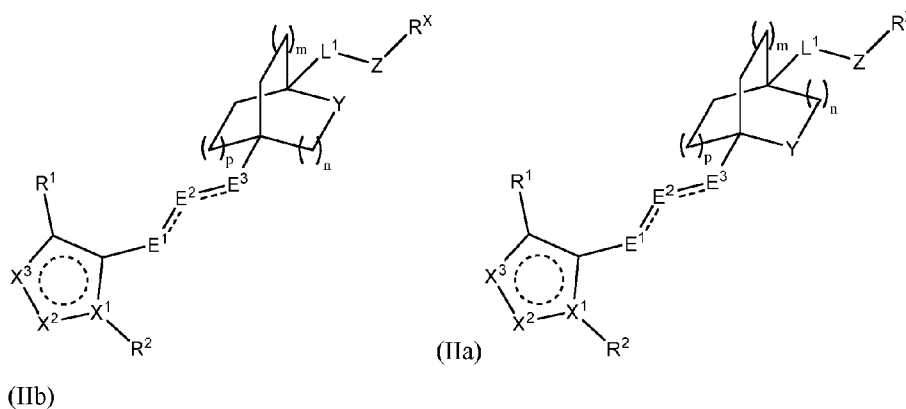
R² se selecciona entre -CN, -OH, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},





- 5 R^e es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o fenilo;
 R^1 es ciclopropilo;
 R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno independientemente sustituido con de 0 a 3 R^{16} ,
 R^3 es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,
 10 alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;
 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;
 a es un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 R^{10} es independientemente F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O$ (cicloalquilo C_{3-6}) o ciclopropilo;
 R^{16} es F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ u $-OCF_3$;
 15 R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;
 R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} o glicosilo; y
 R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

- 20 2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula (IIa) o la estructura de fórmula (IIb), o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;



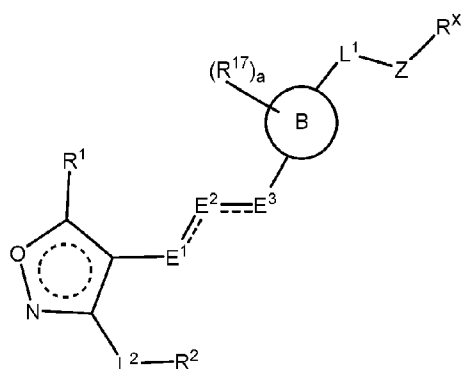
- 25 en donde

- 30 X^1 es C o N;
 cada uno de X^2 y X^3 es independientemente CH, N, O o S;
 Y es O o CH_2 ; y
 m, n y p son cada uno independientemente 1.

- 35 3. El compuesto según la reivindicación 2, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde:
 Y es CH_2 .

- 40 4. El compuesto según la reivindicación 2, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde:
 Y es O.

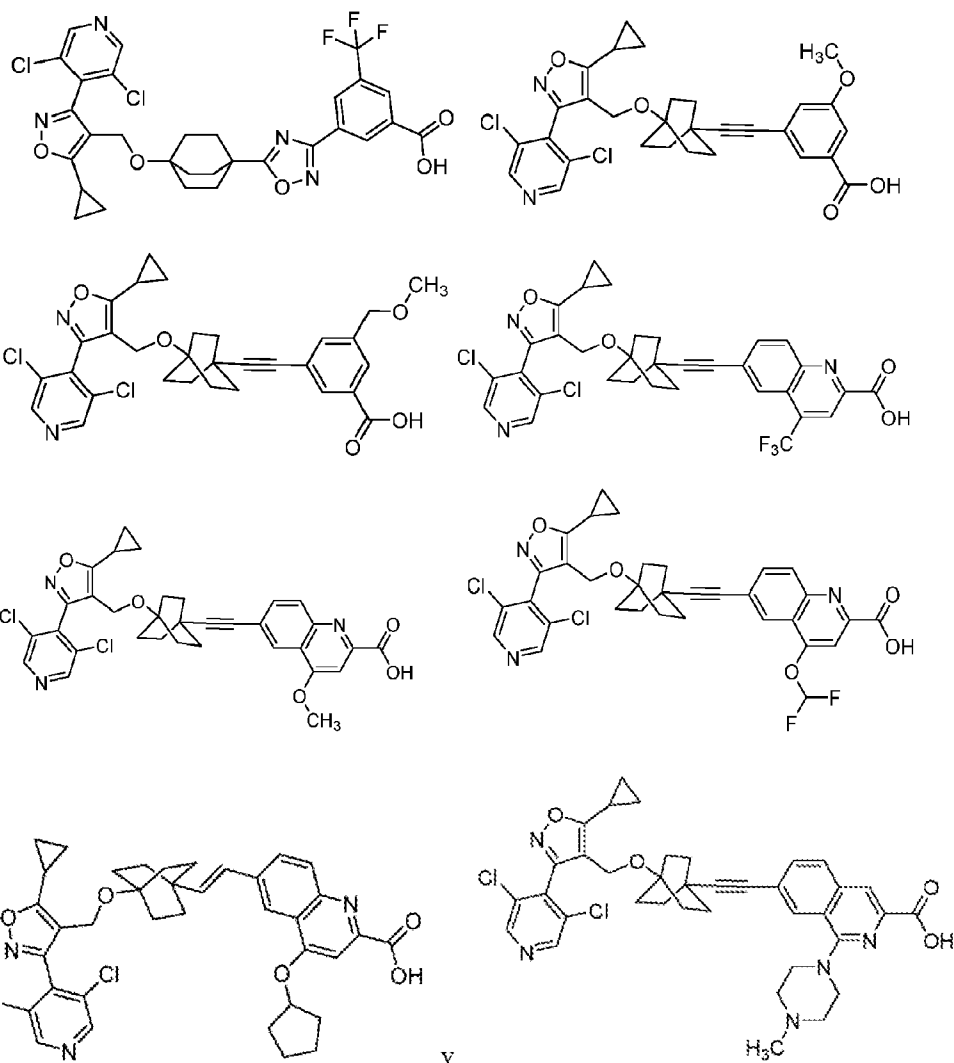
5. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde:
a es cero.

5

6. El compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en donde dicho compuesto se selecciona entre:



10

15

7. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre uno cualquiera de:

- 20 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (1);
ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-

- 3-il)benzoico (2);
 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(metilsulfonil)benzamida (3);
 5 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (4);
 ácido 3-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (5);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (6);
 10 ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (7);
 (*E*)-4-((4-(3-(1*H*-tetrazol-5-il)stiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (8);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (9);
 15 ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotínico (10);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (11);
 20 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (12);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (13);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (14);
 25 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (15);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (16);
 30 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (17);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (18);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico (19);
 35 ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (20);
 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (21);
 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (22);
 40 ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (23);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico (24);
 45 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (25);
 ácido 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (26);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (27);
 50 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (28);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (29);
 55 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (30);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (31);
 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(fenilsulfonil)benzamida (32);
 60 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (33);
 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (34);
 65 4-(5-(4-((5-isopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (35);

- 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (36);
 ácido 4-(5-(4-((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (37);
 5 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (38);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (39);
 10 ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (40);
 ácido (*E*)-3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (41);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (42);
 15 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (43);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (44);
 20 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (45);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (46);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (47);
 25 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (48);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (49);
 30 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (50);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (51);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (52);
 35 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico (53);
 ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (54);
 40 ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (55);
 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (56);
 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (57);
 45 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (58);
 ácido 4-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (59);
 50 ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (60);
 ácido 6-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (61);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinazolin-6-carboxílico (62);
 55 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (64);
 4-(((4-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (66);
 60 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico (68);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (69);
 ácido 3-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (70);
 65 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (71);

- ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)acético (72);
 (5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (73);
 5 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (74);
 ácido 1-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (76);
 10 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico (77);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico (78);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (79);
 15 ácido cis-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexanocarboxílico (80);
 ácido *trans*-3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)ciclohexanocarboxílico (81);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico (82);
 20 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (83);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (84);
 25 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilamino)benzoico (85);
 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzonitrilo (88);
 4-((4-((3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (89);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (90);
 30 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico (91);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico (92);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (93);
 35 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico (94);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metilbenzoico (95);
 40 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (96);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (97);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzoico (98);
 45 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico (99);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (100);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (101);
 50 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzoico (102);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (103);
 55 ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-4-il)acético (104);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (105);
 ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético (106);
 60 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico (107);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirimidin-4-carboxílico (108);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico (109);
 65 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico (110);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isonicotínico (111);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)pirazin-2-

- carboxílico (112);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico (113);
 5 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)nicotínico (114);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (115);
 ácido 2-(2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenil)acético (116);
 10 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolinamida (117);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluoronicotínico (118);
 ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilnicotínico (119);
 15 ácido 6-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico (120);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzoico (121);
 20 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (122);
 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxamida (123);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (124);
 25 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-3-fluorobenzoico (125);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)-2-naftoico (126);
 30 ácido 3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxietil)benzoico (127);
 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)quinolin-7-carboxílico (128);
 ácido 1-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(hidroxi)metil)fenil)ciclopropan-1-carboxílico (129);
 35 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)benzoico (130);
 ácido 3-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (131);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isonicotínico (132);
 40 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (133);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-6-carboxílico (134);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carboxílico (135);
 45 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico (136);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)isonicotínico (137);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotínico (138);
 50 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico (139);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico (140);
 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico (141);
 55 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico (142);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico (143);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)metil)benzoico (144);
 60 ácido 2-(1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)piperidin-4-il)acético (145);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (146);
 65 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (151);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

- il)benzoico (152);
 ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (153);
 ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (154);
 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (155);
 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (156);
 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (158);
 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (159);
 ácido (E)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (160);
 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (161);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico (162);
 ácido (Z)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (163);
 ácido (Z)-4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (164);
 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo (165);
 ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (166);
 ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (167);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (168);
 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoato de metilo (169);
 ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico (170);
 ácido 3-cloro-4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbotioamido)benzoico (171);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (172);
 ácido 2-cloro-3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico (173);
 ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (174);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxílico (176);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-4-carboxílico (177);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico (178);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (179);
 ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (180);
 ácido (Z)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (181);
 ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (182);
 ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (183);
 ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (184);
 ácido 2-cloro-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico (185);
 ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (186);
 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoato de metilo (187);

- ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico (188);
 ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (189);
 ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)benzoico (190);
 5 ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (191);
 ácido 2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (192);
 10 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (193);
 ácido (E)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (194);
 ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (195);
 15 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (196);
 ácido (E)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (197);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (198);
 20 ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (199);
 ácido (E)-3-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (200);
 25 ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (201);
 ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico (202);
 ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (203);
 30 ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (204);
 ácido 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (205);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (206);
 35 ácido 5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-fluorobenzoico (207);
 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzamida (208);
 ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (209);
 40 ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (210);
 ácido 4-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (211);
 45 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (212);
 ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (213);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico (214);
 50 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(metilsulfonil)benzamida (215);
 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico (216);
 4-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)amino)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoato de metilo (217);
 55 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (218);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico (219);
 60 4-(((1-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (220);
 ácido 3-(5-((1R,4R)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (221);
 65 ácido 4-(5-((1R,4R)-4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (222);
 ácido 3-(5-((1R,4R)-4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-

- oxadiazol-3-il)benzoico (223);
 ácido 4-(5-((1R,4R)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (224);
 ácido 3-(5-((1R,4R)-4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (225);
 5 ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (226);
 ácido 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (227);
 10 4-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (228);
 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoato de metilo (229);
 ácido 3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxamido)benzoico (230);
 15 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (231);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (232);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (233);
 20 ácido 5-(3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metoxibenzoico (234);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico (235);
 25 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida (236);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (237);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluoro-2-metoxibenzoico (238);
 30 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico (239);
 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzamida (240);
 35 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-3-metoxibenzoico (241);
 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)fenol (242);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dimetoxibenzoico (243);
 40 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzoico (244);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico (245);
 45 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,5-dimetoxibenzoico (246);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (247);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-difluorobenzoico (248);
 50 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (249);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico (250);
 55 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-isopropoxibenzoico (251);
 ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxazol-2-il)-2-metoxibenzoico (252);
 ácido 6-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico (253);
 60 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzoico (254);
 ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-2-il)-2-metoxibenzoico (255);
 65 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-isopropoxibenzoico (256);

- ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico (257);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico (258);
 5 ácido 5-(4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxibenzoico (259);
 ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (260);
 10 ácido 6-ciclobutoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (261);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(dimetilamino)picolínico (262);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (263);
 15 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)picolínico (264);
 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxipicolínico (265);
 20 ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (266);
 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol (267);
 ácido -(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (268);
 25 ácido 1-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (269);
 ácido 2-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (270);
 30 ácido 1-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (271);
 ácido 2-(5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (272);
 ácido 5-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (273);
 35 ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-isopropoxipicolínico (274);
 ácido 4-(5-(4-((3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico (275);
 40 ácido 4-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-fluorobenzoico (276);
 ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (277);
 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotinamida (278);
 45 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico (279);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)picolínico (280);
 50 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico (282);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)nicotínico (283);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (284);
 55 ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)picolínico (285);
 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-*N*-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida (286);
 60 ácido 7-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-3-carboxílico (287);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (288);
 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico (289);
 65 ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (290);

- 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxamida (291);
 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico (292);
 5 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(metoximetil)picolínico (293);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico (294);
 10 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida (295);
 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)isoquinolin-1-carboxílico (296);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolínico (297);
 15 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,5-naftiridin-2-carboxílico (298);
 5-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-etoxipicolinamida (299);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (300);
 20 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxinicotínico (301);
 ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico (302);
 25 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metoxiquinolin-2-carboxílico (303);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (304);
 30 ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico (305);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-8-fluoroquinolin-2-carboxílico (306);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-metilquinolin-2-carboxílico (307);
 35 ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico (308);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-propilquinolin-2-carboxílico (309);
 40 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-6-carboxílico (310);
 ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoroquinolin-2-carboxílico (311);
 45 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico (312);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxi-7-fluoroquinolin-2-carboxílico (313);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoroquinolin-2-carboxílico (314);
 50 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (315);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (316);
 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico (317);
 55 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metiltiazol-5-carboxílico (318);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico (319);
 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(trifluorometil)benzoico (320);
 60 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico (321);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metilbenzoico (322);
 65 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxipicolínico (323);

- ácido 4-ciclopropil-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (324);
- ácido -((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metilquinolin-2-carboxílico (325);
- 5 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-isopropoxibenzoico (326);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-hidroxiquinolin-2-carboxílico (327);
- 10 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (328);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)quinolin-2-carboxílico (329);
- ácido 66-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(dimetilamino)quinolin-2-carboxílico (330);
- 15 ácido 4-ciclopropoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (331);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(metilsulfonil)quinolin-2-carboxílico (332);
- 20 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolinamida (333);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-isopropoxipicolínico (334);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metoxipicolínico (335);
- 25 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(2-metoxietoxi)picolínico (336);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(ciclopropilmetoxi)picolínico (337);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-propilquinolin-2-carboxílico (338);
- 30 ácido 3-ciclobutoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico (339);
- ácido 3-ciclopropoxi-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)picolínico (340);
- 35 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)fenoxi)propanoico (341);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico (342);
- 40 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico (343);
- ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (344);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico (345);
- 45 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2-carboxílico (346);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-etilquinolin-2-carboxílico (347);
- 50 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metilpicolínico (348);
- ácido 8-ciclobutoxi-2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-5-carboxílico (349);
- ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-6-carboxílico (350);
- 55 ácido 2-((4-((3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-ciclopropilquinolin-6-carboxílico (351);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-8-carboxílico (352);
- ácido 4-(ciclobutilmetoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (353);
- 60 ácido 4-((1-cloro-3-hidroxipropan-2-il)oxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (354);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isobutoxiquinolin-2-carboxílico (355);
- 65 ácido 4-(3-cloro-2-(hidroximetil)propoxi)-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)quinolin-2-carboxílico (356);

- ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico (357);
- ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-2-metoxibenzoico (358);
- 5 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(oxetan-3-ilmetoxi)quinolin-2-carboxílico (360);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxílico (361);
- 10 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (362);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (363);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (364);
- 15 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (365);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-(trifluorometil)benzoico (366);
- 20 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-metoxibenzoico (367);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (368);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-fluoroquinolin-6-carboxílico (369);
- 25 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico (370);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metoxiquinolin-5-carboxílico (371);
- 30 ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico (372);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-(trifluorometil)picolínico (373);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-(trifluorometil)nicotínico (374);
- 35 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico (375);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (376);
- 40 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-metoxipicolínico (377);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-(trifluorometoxi)benzoico (378);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-fluoronicotínico (379);
- 45 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-metoxibenzoico (380);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-metoxibenzoico (381);
- 50 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)quinolin-2-carboxílico (382);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-metoxibenzoico (383);
- ácido 8-ciano-2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (384);
- 55 ácido 8-ciclopropil-2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (385);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-(metoximetil)benzoico (386);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-metilpicolínico (387);
- 60 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-metilpicolínico (388);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-metilquinolin-5-carboxílico (389);
- 65 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (390);

- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-isopropoxiquinolin-5-carboxílico (391);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(ciclopropilmetoxi)quinolin-5-carboxílico (392);
- 5 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (393);
- ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (394);
- 10 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (395);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (396);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (397);
- 15 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico (398);
- ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (399);
- 20 ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-5-isopropoxibenzoico (400);
- ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1H-indazol-7-carboxílico (401);
- ácido 4-ciclobutoxi-6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)quinolin-2-carboxílico (402);
- 25 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (403);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (404);
- 30 ácido 8-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (405);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-5-carboxílico (406);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-hidroxiquinolin-5-carboxílico (407);
- 35 ácido 8-(ciclopentiloxi)-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (408);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(pirrolidin-1-il)quinolin-5-carboxílico (409);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-5-carboxílico (410);
- 40 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1H-indazol-4-carboxílico (411);
- ácido 8-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)quinolin-5-carboxílico (412);
- 45 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-5-carboxílico (413);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-5-carboxílico (414);
- 50 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1H-indol-4-carboxílico (415);
- ácido 4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1H-indol-6-carboxílico (416);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-metilnicotínico (417);
- 55 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-5-carboxílico (418);
- ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridazin-3-carboxílico (419);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico (420);
- 60 ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,5-naftiridin-2-carboxílico (421);
- ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)quinolin-7-carboxílico (422);
- 65 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-7-(trifluorometil)quinolin-5-carboxílico (423);

- ácido 8-ciclopropil-2-(4-((5-ciclopropil-3-(diciclopropilmetil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (424);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (425);
 5 ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico (426);
 ácido 8-cloro-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-isopropoxiquinolin-5-carboxílico (427);
 10 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6-metoxiquinolin-5-carboxílico (428);
 ácido 8-cloro-6-ciclobutoxi-2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)quinolin-5-carboxílico (429);
 ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (430);
 15 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (432);
 ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxamido)-5-(trifluorometil)benzoico (433);
 20 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (434);
 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida (435);
 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico (436);
 25 ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (437);
 (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida (438);
 30 (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzamida (439);
 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (440);
 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (441);
 35 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico (442);
 3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoato de (E)-metilo (443);
 40 ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico (444);
 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (445);
 ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(difluorometoxi)benzoico (446);
 45 ácido (E)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-8-fluoro-2-metilquinolin-6-carboxílico (447);
 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (448);
 50 (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (449);
 ácido (E)-4-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-metoxibenzoico (450);
 ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (451);
 55 ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (452);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (454);
 60 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (455);
 ácido 2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (456);
 ácido (E)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (457);
 65 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-fluorobenzoico (458);

- ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico (459);
- ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (460);
- 5 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico (461);
- 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (462);
- 10 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico (463);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (464);
- ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxílico (465);
- 15 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (466);
- ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (467);
- ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (468);
- 20 ácido (E)-2-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico (469);
- ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico (470);
- 25 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (471);
- ácido (E)-6-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (472);
- ácido (E)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (473);
- 30 ácido (E)-3-((1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoico (474);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (475);
- 35 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (476);
- ácido (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico (477);
- ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico (478);
- 40 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico (479);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanamida (480);
- 45 (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanamida (481);
- ácido (E)-2-(4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico (482);
- 50 ácido (E)-2-(4-(4-(2-(3-(3-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-2-metilpropanoico (483);
- ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)benzoico (484);
- ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico (485);
- 55 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluorobenzoico (486);
- ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metoxibenzoico (487);
- 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (488);
- 60 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida (489);
- ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (490);
- 65 ácido (E)-3-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (491);

- ácido (E)-5-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (492);
- ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-metoxibenzoico (493);
- 5 ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(trifluorometil)benzoico (494);
- ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (495);
- 10 ácido (E)-5-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (496);
- ácido (E)-3-(5-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(difluorometoxi)benzoico (497);
- ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxílico (498); ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(difluorometoxi)benzoico (499);
- 15 ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (500);
- ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (501);
- 20 ácido (Z)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (502);
- ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (503);
- 25 ácido (E)-3-(5-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (504);
- ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (505);
- ácido (E)-3-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (506);
- 30 ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-7-carboxílico (507);
- ácido (E)-6-((4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metoxiquinolin-2-carboxílico (508);
- 35 ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (509);
- ácido (E)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)tiazol-4-carboxílico (510);
- ácido 3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)benzoico (511);
- 40 ácido 2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-7-carboxílico (512);
- ácido 3-(5-(4-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)cuban-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (513);
- 45 ácido 3-(5-(3-(((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)metil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (514);
- ácido 6-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etil)quinolin-2-carboxílico (515);
- ácido (E)-2-(4-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético (516);
- 50 ácido (E)-7-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metoxiisouquinolin-3-carboxílico (517);
- ácido (E)-7-(2-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-isopropoxiisouquinolin-3-carboxílico (518);
- 55 ácido 7-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (519);
- ácido 3-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (520);
- ácido 7-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-metoxiisouquinolin-3-carboxílico (521);
- 60 6-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-4-metoxi-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida (522);
- ácido 5-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-(3-fluoroazetidín-1-il)nicotínico (523);
- ácido 2-(3-(4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il)acético (524);
- 65 ácido 3-(((4-(((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)bicyclo[2.2.2]octan-1-

- il)metoxi)metil)benzoico (525);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (526);
 ácido 6-(((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)metil)-4-(trifluorometil)picolínico (527);
 5 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (528);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etilisoquinolin-3-carboxílico (529);
 10 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (530);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (531);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (532);
 15 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (533);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (534);
 20 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico (535);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-3-(1,1-difluoroetil)picolínico (536);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (537);
 25 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (538);
 ácido 1-ciclopropil-3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico (539);
 30 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (540);
 ácido 1-ciclopropil-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico (541);
 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)pirazin-2-carboxílico (542);
 35 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-morfolinoquinolin-6-carboxílico (543);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(oxetan-3-iloxi)quinolin-6-carboxílico (544);
 40 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (545);
 ácido 3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (546);
 ácido 7-cloro-1-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isoquinolin-3-carboxílico (547);
 45 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico (548);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico (549);
 50 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(fenilamino)isoquinolin-3-carboxílico (550);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(ciclopropilamino)isoquinolin-3-carboxílico (551);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (552);
 55 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (553);
 ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-fluorofenoxi)acético (554);
 60 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico (555);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-(3-metoxipropoxi)quinolin-6-carboxílico (556);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (557);
 65 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-

- hidroxipiperidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (558);
 ácido 1-(azetidin-1-il)-7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)isoquinolin-3-carboxílico (559);
 ácido 2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)quinolin-6-carboxílico (560);
 5 ácido 2-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-2-il)oxi)acético (561);
 ácido 6-(azetidin-1-il)-5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)nicotínico (562);
 10 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-metoxinicotínico (563);
 ácido 3-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)fenil)propanoico (564);
 ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-3-(trifluorometil)fenil)acético (565);
 15 ácido 2-((4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)bencil)oxi)acético (566);
 ácido 2-(4-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-2-fluorofenil)acético (567);
 20 ácido 5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotínico (568);
 ácido 2-((6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-3-il)metoxi)acético (569);
 ácido 6-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (570);
 25 ácido 2-((5-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)piridin-2-il)metoxi)acético (571);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (572);
 30 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(piperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (573);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etnil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolin-3-carboxílico (574);
 35 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico (575);
 ácido 2-(3-((4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-1H-pirazol-1-il)acético (576);
 ácido 2-(2-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-4-metiltiazol-5-il)acético (577);
 40 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (578);
 ácido 7-((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (579);
 ácido 5-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)nicotínico (580);
 45 ácido 3-(((4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (581);
 ácido 4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metoxipicolínico (582);
 50 ácido 6-ciclopropoxi-4-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico (583);
 ácido 3-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzoico (584);
 55 ácido 5-(5-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxinicotínico (585);
 ácido 6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etil)-4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (586);
 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético (587);
 60 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)quinolin-2-carboxílico (588);
 ácido (E)-4-(ciclopentiloxi)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)quinolin-2-carboxílico (589);
 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-metoxiquinazolin-2-carboxílico (590);
 65 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-

- isopropoxiquinolin-2-carboxílico (591);
 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (592);
 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (593);
 5 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)acético (594);
 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (595);
 10 ácido (E)-2-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)acético (596);
 ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (597);
 ácido (E)-6-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-4-etoxiquinolin-2-carboxílico (598);
 15 ácido (E)-1-cloro-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico (599);
 ácido (E)-2-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)acético (600);
 20 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxipropoxi)isoquinolin-3-carboxílico (601);
 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenil)acético (602);
 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-morfolinoisoquinolin-3-carboxílico (603);
 25 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico (604);
 ácido (E)-3-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-metoxifenil)propanoico (605);
 30 ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)propanoico (606);
 ácido (E)-3-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-fluorofenil)propanoico (607);
 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-fluorofenoxi)acético (608);
 35 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-metoxiazetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (609);
 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (610);
 40 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-fluoroazetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (611);
 ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (612);
 ácido (E)-1-ciclobutoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico (613);
 45 ácido (E)-1-ciclopropoxi-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico (614);
 ácido (E)-1-(ciclopentiloxi)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)isoquinolin-3-carboxílico (615);
 50 ácido (E)-2-((5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)oxi)acético (616);
 ácido (E)-2-((4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)piridin-2-il)oxi)acético (617);
 (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)-N-metilacetamida (618);
 55 (E)-4-(((4-(4-((2H-tetrazol-5-il)metil)stiril)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (619);
 (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilacetamida (620);
 60 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-3-(trifluorometil)fenil)acético (621);
 ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)bencil)oxi)acético (622);
 ácido (E)-3-(3-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)propanoico (623);
 65 ácido (E)-3-(5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-2-(2,2-

difluoroetoxi)fenil)propanoico (624);

ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)benzoico (625);

ácido (E)-4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)picolínico (626);

ácido (E)-5-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)nicotínico (627);

ácido (E)-2-(4-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)fenil)tiazol-4-carboxílico (628); y

ácido (E)-7-(2-(4-((5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)vinil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-carboxílico (629)

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

15 8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia.

25 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en terapia para tratar fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos o colestásicos.

11. El compuesto o estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso según la reivindicación 10, en donde la fibrosis patológica es fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis biliar o fibrosis pancreática.

30 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia para tratar esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) o cirrosis biliar primaria (PBC).

35 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia para tratar fibrosis pulmonar idiopática (IPF).