

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 657**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2018 PCT/US2018/058323**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019 WO19089670**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2018 E 18804189 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023 EP 3704106**

54 Título: **Compuestos de alqueno como moduladores del receptor farnesoide X**

30 Prioridad:

01.11.2017 US 201762580060 P

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

23.06.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CARPENTER, JOSEPH E.;
BROEKEMA, MATTHIAS;
FENG, JIANXIN;
LIU, CHUNJIAN C.;
WANG, WEI y
WANG, YING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 944 657 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 de alqueno como moduladores del receptor farnesoide X

5 La presente invención se refiere en general a compuestos útiles como moduladores del receptor farnesoide X (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 está indicado un modulador de FXR.

10 FXR o NR1H4 (subfamilia 1 de receptores nucleares, grupo H, miembro 4) es un receptor nuclear que puede activar la expresión de genes diana específicos de manera dependiente de ligando. FXR se expresa en el hígado, a lo largo del tracto gastrointestinal, colon, ovario, glándula suprarrenal, riñón y en la vesícula biliar y el árbol biliar en seres humanos. FXR forma un heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR) y se une a elementos de respuesta específica en genes diana para regular la transcripción génica (B. M. Forman *et al.*, Cell 1995; 81: 687; W. Seol *et al.*, Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). El heterodímero FXR/RXR se une habitualmente a una repetición invertida de una secuencia consenso de hexanucleótido (AGGTCA) separada por un único nucleótido, es decir una secuencia IR-1. 15 Los ligandos fisiológicos pertinentes de FXR son ácidos biliares incluyendo ácido quenodesoxicólico y su conjugado de taurina (D. J. Parks *et al.*, Science 1999; 284: 1365; M. Makishima *et al.*, Science 1999; 284: 1362). La activación de FXR regula la expresión de múltiples genes que codifican enzimas y transportadores implicados en la síntesis, entrada y salida de ácidos biliares del hígado e intestino, dando como resultado una disminución neta en los ácidos 20 biliares endógenos totales en un bucle de realimentación negativo. FXR está implicado en la señalización paracrina y endocrina mediante la regulación por incremento de la expresión de la citocina factor de crecimiento de fibroblastos (roedores) o 19 (primates), que puede contribuir también a la regulación de las concentraciones de ácidos biliares (Holt *et al.*, Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki *et al.*, Cell Metab 2005; 2: 217). Por lo tanto, Se considera que FXR es un regulador maestro de la homeostasis de ácidos biliares.

25 Un uso de agonistas de FXR es para el tratamiento de enfermedades en las que los ácidos biliares están desregulados, incluyendo enfermedades colestáticas (por ejemplo, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) que pueden conducir a fibrosis, cirrosis, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática y muerte. Aunque concentraciones de ácidos biliares elevadas en el hígado tienen efectos perjudiciales, los ácidos biliares 30 afectan también a la microflora y la integridad del intestino delgado. La obstrucción del flujo biliar en seres humanos o roedores provoca la proliferación de bacterias intestinales y lesión de la mucosa, lo que puede conducir a translocación bacteriana a través de la barrera mucosa e infección sistémica (Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154). Los ratones con carencia de FXR tienen niveles ileales aumentados de bacterias y una barrera epitelial comprometida, mientras que la activación de FXR intestinal desempeña un papel importante en la prevención del sobrecrecimiento bacteriano y en mantener la integridad del epitelio intestinal (Inagaki *et al.*, Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925). Con el paso del tiempo, Los ratones nulos para FXR desarrollan espontáneamente carcinoma hepatocelular, y esto se puede 35 evitar mediante reactivación selectiva de FXR en el intestino (Degirolamo *et al.*, Hepatology 61: 161-170). La activación farmacológica de FXR con un agonista de molécula pequeña o expresión transgénica de FXR en el intestino puede normalizar las concentraciones de ácido biliar, disminuir la proliferación celular en los conductos biliares hepáticos y reducir la infiltración de células inflamatorias, área necrótica y fibrosis hepática en modelos de roedor de colestasis (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, ácido obeticólico (OCA u OCALIVA™), ha sido aprobado para el tratamiento de cirrosis biliar 40 primaria (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

45 Además de controlar la homeostasis de ácidos biliares, los agonistas de FXR regulan la expresión hepática de cientos de genes que codifican proteínas implicadas en el transporte y metabolismo del colesterol y de lípidos, homeostasis de la glucosa, inflamación, quimiotaxis y apoptosis entre otras rutas (Zhan *et al.*, PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger *et al.*, J Hepatol 2016; 64: 1158-1166). Coherentemente con estos amplios efectos sobre la expresión 50 génica, los agonistas de FXR han sido también investigados en modelos preclínicos de fibrosis, cáncer, enfermedades inflamatorias y trastornos metabólicos, incluyendo dislipidemia, obesidad, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y síndrome metabólico (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057).

55 Los agonistas de FXR han sido investigados también en ensayos clínicos en seres humanos para el tratamiento de EHNA, una forma más avanzada de esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (ENA), y complicaciones asociadas. En la actualidad, EHNA es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (Vernon *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-285). Los factores de riesgo para desarrollar EHNA incluyen obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. En un ensayo clínico de 6 semanas en pacientes con DMT2 con EHNA, el agonista de FXR OCA estadísticamente mejoró significativamente la 60 sensibilidad a insulina y redujo el peso corporal, mostrando efectos beneficiosos sobre algunos de estos factores de riesgo (Mudaliar *et al.*, Gastroenterology 2013; 145: 574-582). EHNA es la forma más grave y progresiva de EHNA e incluye los hallazgos 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 en pacientes con ENA, OCA estadísticamente mejoró significativamente la esteatosis hepática, la inflamación lobular, 65 la vacuolación de hepatocitos y fibrosis tal como se evalúa mediante análisis histológicos de biopsias de hígado (Neuschwander-Tetri *et al.*, Lancet 2015; 385: 956-965). Estos datos sugieren también el potencial para que los

agonistas de FXR muestren un beneficio sobre los resultados clínicos, ya que ENA es la segunda causa de carcinoma hepatocelular (HCC) y trasplante hepático en los Estados Unidos (Wong *et al.*, Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

5 Los documentos WO 2012/087520; EP3034501 y EP3034499 divulgan compuestos que son útiles como moduladores de la actividad de receptores farnesoides X.

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

10 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y (II) así como los subgéneros y especies de los mismos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, que son útiles como moduladores de FXR.

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

20 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.

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.

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

30 Los compuestos de la invención se pueden usar, o bien como un único agente o junto con otros agentes, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado entre esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (CEP) y cirrosis biliar primaria (CBP). Los compuestos de la invención se pueden usar, o bien como un único agente o junto con otros agentes, en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

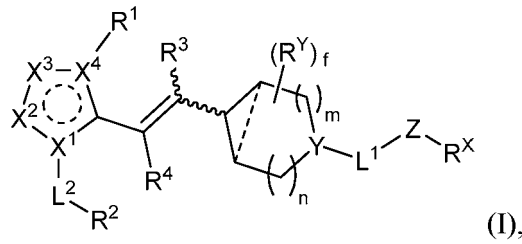
40 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

45 La presente solicitud proporciona compuestos, incluyendo todos los estereoisómeros, solvatos y formas de sal y solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la Fórmula (I). La presente solicitud proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente al menos otro agente terapéutico. Adicionalmente, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente en combinación con al menos otro agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o trastorno modulado por FXR tal como, por ejemplo, fibrosis biliar, fibrosis del hígado, fibrosis renal, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis biliar primaria (CBP) y fibrosis pancreática.

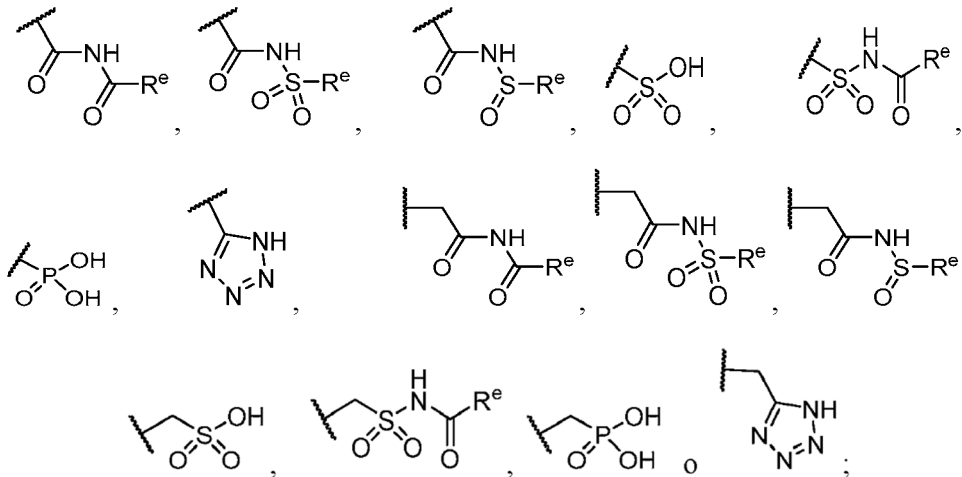
55 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable 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 CR⁵, N, NR⁶, O o S;
 Y es N;
 la línea recta de trazo discontinuo es un enlace covalente opcional;
 m y n son cada uno independientemente un número entero de 0, 1 o 2; con la condición de que, cuando m y n son
 10 ambos 0, entonces el enlace covalente opcional de la línea de trazo discontinuo está ausente;
 n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 Z es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de
 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo están independientemente sustituidos
 con de 0 a 5 R⁸;
 15 L¹ es un enlace covalente, O, S, NR¹⁷, -S(O)₂-, alquileno C₁₋₃, heteroalquileno C₁₋₃, alquilenilo C_{2,4}, alquinileno C₂₋₄,
 arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente
 entre N, O y S; en donde cada uno del alquileno, heteroalquileno, arilo y heteroarilo está independientemente
 sustituido con de 0 a 3 R¹¹;
 20 L² es un enlace covalente, O, S, NR¹⁸, alquileno C₁₋₃ o heteroalquileno C₁₋₃, en donde el alquileno y heteroalquileno
 están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R¹⁶;
 R^X es -L³-R^Z;
 L³ es un enlace covalente, un alquileno C₁₋₃ o -C(O)NR¹²-CH₂-, en donde el alquileno C₁₋₃ está sustituido con de 0
 a 3 R¹⁵;
 25 R^Z es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



- 30 R^e es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;
 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino, haloalquilo,
 hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o, como alternativa, dos R^Y, junto
 35 con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un resto puente; y con la condición de que, cuando Y
 es N y R^Y está unido a un átomo de carbono adyacente a Y, entonces R^Y no es halo, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi
 o haloalcoxi;
 R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅ o heterociclilo C₄₋₆, en donde el alquilo y cicloalquilo están sustituidos con de 0
 a 3 R⁹;
 40 R² es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de
 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo están independientemente sustituidos
 con de 0 a 5 R¹⁰;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,
 alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;
 45 R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino,
 haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

R⁸ y R¹⁰ son cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -OC(O)NR^cR^c, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, por sí mismos o como parte de otro grupo, están cada uno independientemente sustituidos con de 0 a 5 R^d;

cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a;

R^c es cada uno independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^d es cada uno independientemente R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterocicililamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalcoxi, heterocicililoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquiltio, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b o -NR^bC(NR^b)NR^cR^c;

cada R⁹ es independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ y R¹⁶ son cada uno independientemente halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₄₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o glicosilo;

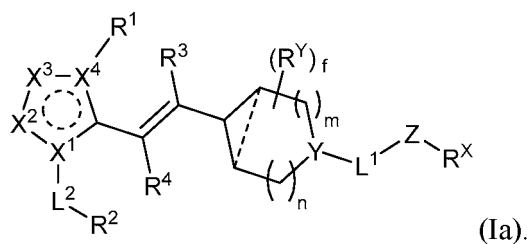
R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₄₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

R¹⁵ son cada uno independientemente halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi o alquilamino; o, como alternativa, dos R¹⁵, tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un resto carbociclilo o heterociclilo.

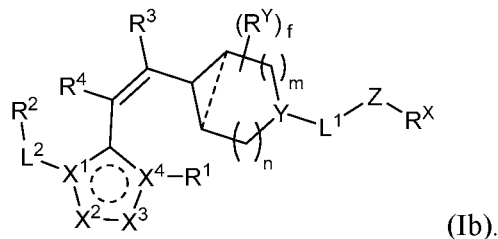
En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), X² es N o NR⁶.

Un experto en la materia debería entender que el círculo de trazo discontinuo en la Fórmula (I) representa un anillo aromático formado por X¹, X², X³, X⁴, y el átomo de carbono; y la línea recta de trazo discontinuo es un enlace covalente opcional; y las líneas onduladas o sinuosas indican la inclusión de isómeros geométricos, por ejemplo, R³ y R⁴ pueden estar en posiciones o bien cis o bien trans.

En una realización de Fórmula (I), el compuesto se representa por la Fórmula (Ia):

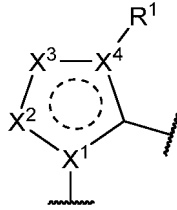


En una realización de Fórmula (I), el compuesto se representa por la Fórmula (Ib):

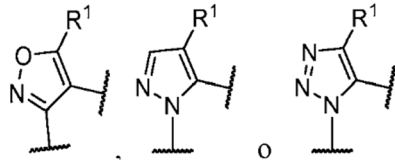


En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), dos R^Y, forman juntos un resto puente de alquileno C₁₋₃. (R^Y)_f representa uno o más grupos sustituyentes opcionales en cualquiera de los átomos miembros del anillo, y cada uno de R^Y es independiente y puede ser igual o diferente.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib),

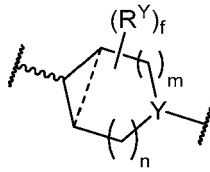


el resto es

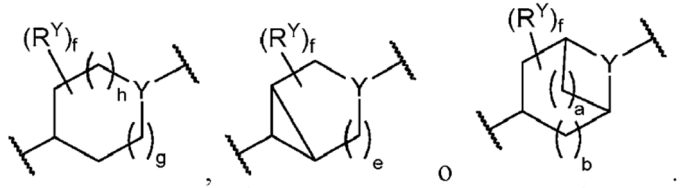


5

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib),



el resto es



10

h y g son cada uno independientemente un número entero de 0 o 1;

e es un número entero de 1 o 2;

a es un número entero de 1 o 2;

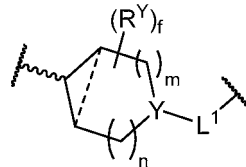
b es un número entero de 1 o 2;

15

f es un número entero de 0, 1 o 2; y

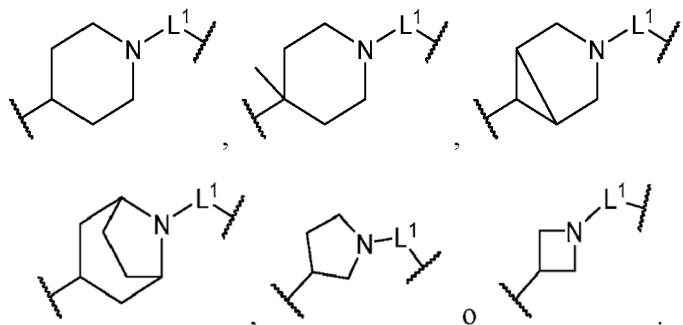
cada R^Y es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib),



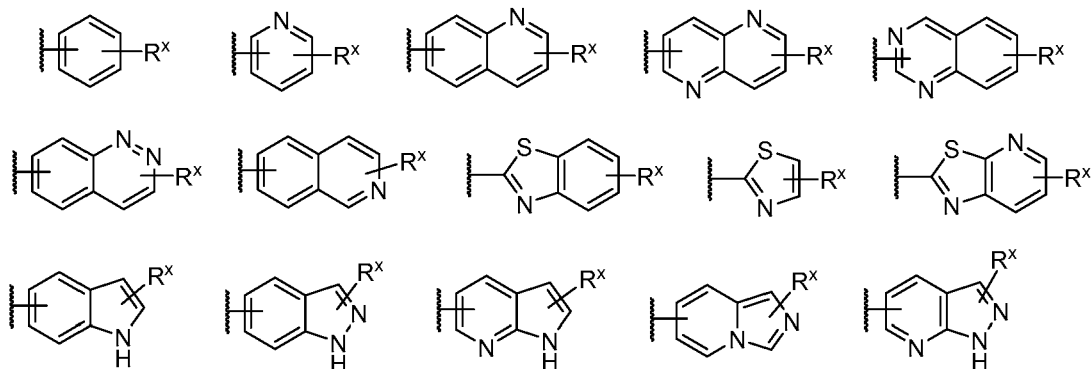
20

el resto es:



En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 5 R⁸, en donde R⁸ es como se ha definido anteriormente.

- 5 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), L¹ es un enlace covalente. En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), -Z-R^x se selecciona entre



- 10 en donde el resto Z está sustituido adicionalmente con de 0 a 3 R⁸, y R⁸ es como se ha definido anteriormente.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), Y es N.

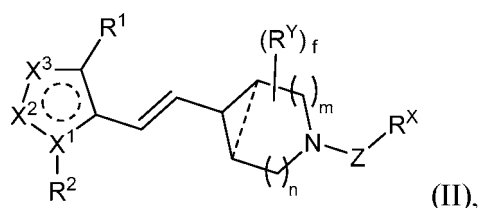
- 15 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), Y es CH; y L¹ es un enlace covalente, O, S o NH.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo están sustituidos con de 0 a 3 R¹⁰.

- 20 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), L² es un enlace covalente.

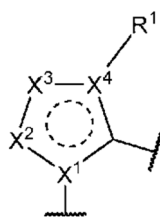
En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

- 25 En una realización de Fórmula (I), el compuesto se representa por la Fórmula (II):

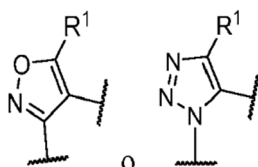


- 30 X¹ es C o N;
 X² y X³ son cada uno independientemente CH, N, O o S;
 Z es fenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁸;
 m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 o 1; con la condición de que, cuando m y n son ambos 0, entonces el enlace covalente opcional de la línea de trazo discontinuo está ausente;
 35 R^x es -C(O)OR¹³;
 cada R^y es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo, alcoxi o haloalcoxi;
 f es un número entero de 0, 1 o 2;
 R¹ es -alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅, en donde el alquilo y cicloalquilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁹;
 40 R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R¹⁰; y
 R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹³ son como se ha definido anteriormente.

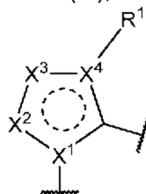
- 45 En una realización de fórmula (II),



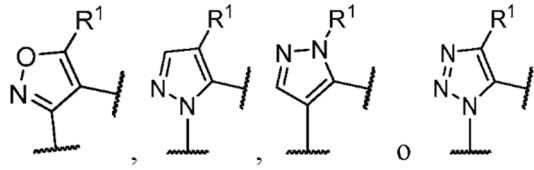
el resto es:



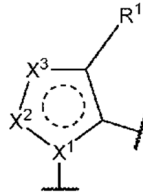
- 5 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (II), R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹⁰.
- En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (II), en donde m y n son ambos 1.
- 10 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (II), f es 0.
- En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (II), Z es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde cada uno de los heteroarilos está independientemente sustituido con de 0 a 3 R⁹.
- 15 En una cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (II), R^x es -C(O)OH.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X¹ es C.
- 20 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X² es N.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X³ es O.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), X⁴ es C.
- 25 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), X¹ es C y X⁴ es C.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), uno de X² y X³ es N y el otro de X² y X³ es O.
- 30 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X² es N y X³ es O.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X² es O y X³ es N.
- 35 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X¹ es C; X² es N; y X³ es O.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), X¹ es C; uno de X² y X³ es N y el otro de X² y X³ es O; y X⁴ es C.
- 40 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), X¹ es C; X² es N; X³ es O; y X⁴ es C.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), X¹ es C; X² es O; X³ es N; y X⁴ es C.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), X¹ es N; X² es N; y X³ es N.
- 45 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib),



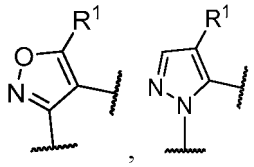
el resto es



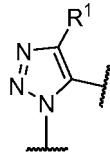
5 En una realización de fórmula (II),



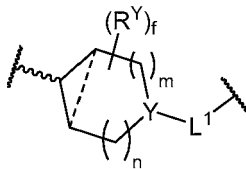
el resto es



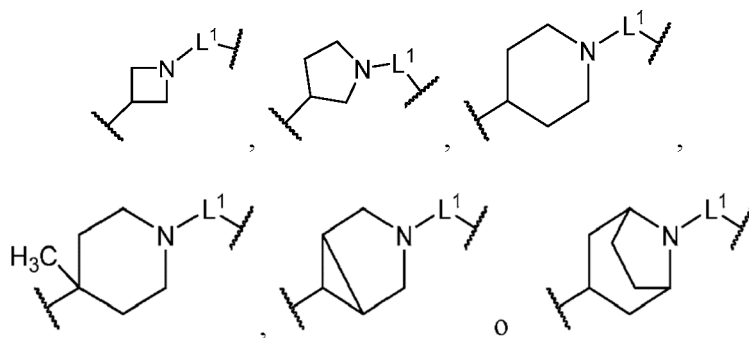
10 o



En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II),



15 el resto es:



20

En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L¹ es un enlace covalente, alquileo C₁₋₂, heteroalquileo C₁₋₂, alquilenilo C₂₋₄, alquilinilo C₂₋₄, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en donde cada uno del alquileo, fenilo, heteroalquileo y heteroarilo está independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹¹.

25

En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L¹ es un enlace covalente, -CH₂-, -CH₂CH₂-

, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH=CH-, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en donde cada uno del fenilo y heteroarilo está independientemente sustituido con de 0 a 2 R¹¹.

5 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo.

En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), Z es fenilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo y heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁸.

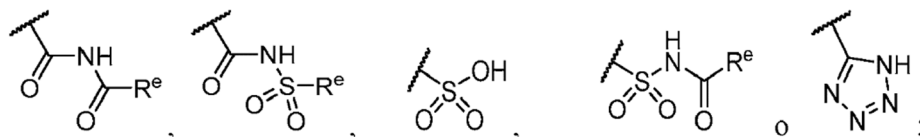
10 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), Z es 1,5-naftiridinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, cinolinilo, imidazo[3,4-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,1-f]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, quinolinonilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo o tiazolilo, cada uno sustituido independientemente con de 0 a 2 R⁸.

15 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo; y Z es fenilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo y heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁸.

20 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo; y Z es 1,5-naftiridinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, cinolinilo, imidazo[3,4-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,1-f]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, quinolinonilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo o tiazolilo, cada uno sustituido independientemente con de 0 a 2 R⁸.

En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II),

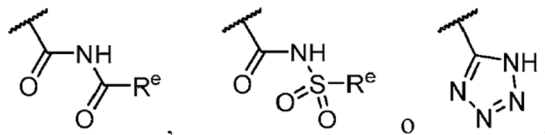
30 R^X es -L³-R^Z;
L³ es un enlace covalente o alquileo C₁₋₂; en donde el alquileo C₁₋₂ está sustituido con de 0 a 2 R¹⁵;
R^Z es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



y
R¹⁵ son cada uno independientemente F, Cl o -CH₃; o, como alternativa, dos R¹⁵, tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₆.

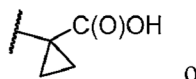
40 En una realización de Fórmula (I) o Fórmula (II),

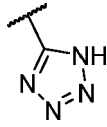
45 R^X es -L³-R^Z;
L³ es un enlace covalente o alquileo C₁₋₂; en donde el alquileo C₁₋₂ está sustituido con de 0 a 2 R¹⁵;
R^Z es -CN, -C(O)OH, -C(O)NH₂,



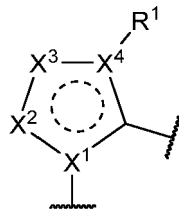
y
50 R¹⁵ son cada uno independientemente F, Cl o -CH₃; o, como alternativa, dos R¹⁵, tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman ciclopropilo.

En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R^X es -CN, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHS(O)₂CH₃,

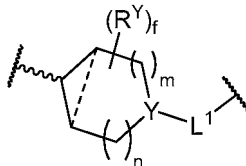
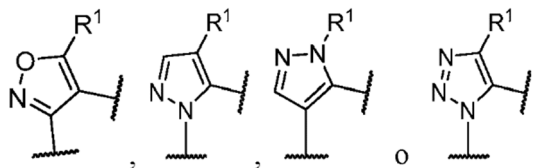




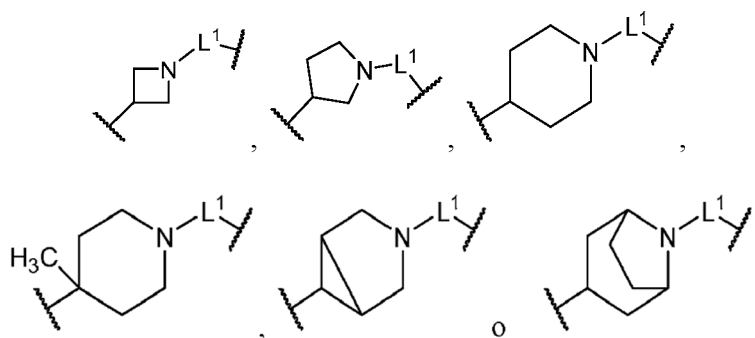
- 5 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R¹ es -alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅, en donde el alquilo y cicloalquilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁹.
- 10 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R¹ es -alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅, en donde el alquilo y cicloalquilo están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R⁹.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R¹ es cicloalquilo C₃₋₄ sustituido con de 0 a 3 R⁹.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R¹ es ciclopropilo.
- 15 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L² es un enlace covalente o alquileno C₁₋₂, en donde el alquileno está independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹⁶.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L² es un enlace covalente.
- 20 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con de 1 a 2 R¹⁰;
- 25 En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L² es un enlace covalente o alquileno C₁₋₂, en donde el alquileno está independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹⁶; y R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con de 1 a 2 R¹⁰.
- En una realización de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), L² es un enlace covalente; y R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con de 1 a 2 R¹⁰.
- 30 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (II), o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:



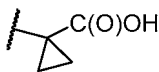
el resto es



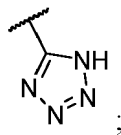
- 35 el resto es:



- 5 L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo;
 Z es 1,5-naftiridinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, cinolinilo, imidazo[3,4-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,1-f]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, quinolinonilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo o tiazolilo, cada uno sustituido independientemente con de 0 a 2 R⁸;
 10 R^x es -CN, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHS(O)₂CH₃,



- 15 o



- 20 R¹ es ciclopropilo;
 R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con de 1 a 2 R¹⁰;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno o -CH₃;
 R⁸ es cada uno independientemente F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -CH₂(ciclopropilo), -O(ciclopropilo), -O(ciclobutilo), -O(difluorociclobutilo), -O(fluorociclobutilo), -O(oxetaniilo), -O(tetrahydrofuranilo) o -OCH₂(metoxifenilo);
 25 L² es un enlace covalente; y
 R¹⁰ es cada uno independientemente Cl, -CF₃ u -OCF₃.

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

II. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIDADES TERAPÉUTICAS Y COMBINACIONES

- 35 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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 50 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.

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

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

15 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, trastorno o afección.

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

25 En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección asociado con la disfunción de FXR incluye fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos o colestáticos.

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

30 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, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello del útero, colon, endometrio, esófago, genitales, tracto genitourinario, cabeza, laringe, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, piel, bazo, estómago, testículo o tiroides. En otras realizaciones, el
35 cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma.

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

45 Los trastornos fibróticos, trastornos inflamatorios, así como trastornos de proliferación celular que son adecuados para prevenir o tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica (ENA), 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 (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), secreción pancreática anormal, hiperplasia benigna
50 de próstata, enfermedad neuropática de la vejiga, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía de IgA, nefropatía inducida por fármacos o trasplante, nefropatía autoinmune, nefritis lúpica, fibrosis del hígado, fibrosis renal, enfermedad renal crónica (CKD), enfermedad renal diabética (DKD), fibrosis cutánea, queloides, esclerosis sistémica, esclerodermia, fibrosis inducida por virus, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía intersticial usual (UIP), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar, fibrosis de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, insuficiencia cardíaca, fibrosis
55 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 relacionada con la edad (AMD), glaucoma, fibrosis ocular, cicatrices corneales, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VRP), cicatrización de cirugía de filtración de glaucoma penfigoide cicatricial, 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 fibromas. En una realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto
60 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.

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

5 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 de los mismos.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular.

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.

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

20 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.

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 del receptor de TGF β (por ejemplo, galunisertib), inhibidores de la síntesis de TGF β (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 anti-integrina $\alpha\beta 6$ humanizado (por ejemplo, 3G9), pentraxina-2 humana recombinante, amiloide P sérico recombinante humano, anticuerpo humano recombinante contra TGF β -1, 2 y 3, antagonistas de 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-il]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 ejemplo, lebrikizumab, tralokinumab), anticuerpo biespecífico dirigido a interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), agonista del receptor de taquicicina 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), agentes para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias tales como antagonistas muscarínicos (por ejemplo, tiotropio, bromuro de ipatropio), antagonistas $\beta 2$ 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 fibrosis hepática, biliar y renal, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NALFD), esteatohepatitis no 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), 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 αV (por ejemplo, abituzumab) y conjugados de ácido biliar/ácido graso (por ejemplo aramchol). Los agonistas de FXR de distintas realizaciones de la presente invención se pueden usar también en combinación con uno o más agentes terapéuticos 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 t-ARN 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.

65 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, tales 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 inyección subcutánea, intravenosa, inyección intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); 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 generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y de la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a 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 medios generalmente aceptados en la técnica para suministrar agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, por ejemplo, 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 aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con distintos factores incluidos dentro del alcance del experto en la materia. Estas incluyen: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al cual 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 dirigen. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de portadores 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", 18ª edición (1990).

Los términos "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo 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 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 retardar el empeoramiento de la enfermedad, trastorno o afección); retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección; mejorar el estado de la enfermedad, trastorno o afección; disminuir la dosis de una o más de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, trastorno o afección; y/o elevar la calidad de vida.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará 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 peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, mucho más preferente entre aproximadamente 0,01 y 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.

Normalmente, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o portadores adecuados (denominados colectivamente portadores farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma de administración pretendida, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y coherentemente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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.

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 malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina n.º 1.

Una preparación inyectable habitual se produce colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la

presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

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 pueden usarse 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 la autotaxina, antagonistas del receptor de LPA1 u otro material farmacéuticamente activo.

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

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe la posibilidad de que se produzca 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 dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo digestivo de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida a lo largo del tubo digestivo y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también puede recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produzca únicamente 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 sostenida 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, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma farmacéutica o en formas separadas pero a la vez de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

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 administran de forma concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes momentos. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican agonistas de FXR. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que implica actividad agonista de FXR. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una 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, en especial si el compuesto de ensayo fuera un derivado del compuesto de referencia. A la hora de desarrollar nuevos ensayos o protocolos, se podrían usar los compuestos de acuerdo con la presente invención para evaluar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, artículo de fabricación pretende incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada 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) están situados dentro del segundo recipiente y el componente (c) está situado dentro o en el exterior del segundo recipiente. Situado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser

para la fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a guardar un frasco, tarro, vial, matraz, jeringuilla, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

- 5 El segundo recipiente es uno que se utiliza para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos 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 puede fijarse físicamente en el 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 se localiza 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.

- 15 El prospecto es un rótulo, etiqueta, marcador, que enumera información relacionada con la composición farmacéutica localizada en el primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartulina, papel de aluminio, papel o plástico con reverso adhesivo) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

III. DEFINICIONES

- 25 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos, pueden estar también presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por 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 en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o un 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 que 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 "los compuestos de la invención" significa uno o más compuestos abarcados por una cualquiera de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb), o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Mientras que "alquilo" representa un radical alifático, saturado, monovalente (tal como etilo), "alquileno" 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. "Alquileno C₁ a C₁₀" o "alquileno C₁₋₁₀", pretende incluir grupos alquileno C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquileno C₁ a C₆" o "alquileno C₁₋₆" representa alquileno 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 por 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 C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.

- A menos que se indique otra cosa, 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, incluye 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, $-OCH_3$, un alquilamino (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si el 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, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, un alquilaminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$) o un tioalquil éter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). 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, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$) o un grupo alquil tior (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). 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 C_1-C_6 significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alqueno" o "alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración 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 "alqueno" representa un radical monovalente, "alqueno" representa un radical bivalente. Por ejemplo, "alqueno C_2 a C_6 " o "alqueno C_{2-6} " (o alqueno), pretende incluir los grupos alqueno C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alqueno 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.

"Alquino" o "alquino" pretende incluir cadenas de 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 "alquino" representa un radical monovalente, "alquino" representa un radical bivalente. Por ejemplo, "alquino C_2 a C_6 " o "alquino C_{2-6} " (o alquino), pretende incluir los grupos alquino C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 ; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo", "carbocicliclalquilo" o "heterocicliclalquilo" 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 , está reemplazado con un radical arilo, heteroarilo, carbociclico o heterociclico, 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, carbocicliclalquilo o heterocicliclalquilo 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 está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, $-OH$, $-OCH_3$, Cl , F , Br , I , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-SCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2CH_3$. "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 unido a un átomo de oxígeno. "Alcoxi C_1 a C_6 " o "alcoxi C_{1-6} " (o alquiloxi), pretende incluir los grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . 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 "alcanoilo" o "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo puede estar representado por alquil-C(O)-. "Alquilcarbonilo C_1 a C_6 " (o alquilcarbonilo), pretende incluir los grupos alquil C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 - y C_6 -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, alquilsulfonilo puede estar representado por $-S(O)_2R'$, mientras que sulfonamida puede estar representada por $-S(O)_2NR^cR^d$. R' es alquilo C_1 a C_6 ; 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".

5 El término "amino" se define como $-NR^{c1}R^{c2}$, en donde R^{c1} y R^{c2} son independientemente H o alquilo C_{1-6} ; 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 C_{1-6} , alcoxi y aminoalquilo. Cuando R^{c1} o R^{c2} (o ambos) es alquilo C_{1-6} , el grupo amino también se puede denominar alquilamino. Los ejemplos de grupo alquilamino incluyen $-NH_2$, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino.

10 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 C_1 a C_6 " o " C_{1-6} " (o aminoalquilo), pretende incluir los grupos aminoalquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 .

15 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 C_1 a C_6 " o "haloalquilo C_{1-6} " (o haloalquilo), pretende incluir los grupos haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . 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, tanto de cadena lineal como ramificada, 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, CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

30 "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 C_1 a C_6 " o "haloalcoxi C_{1-6} ", pretende incluir los grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. Otros ejemplos de haloalcoxi también incluyen "fluoroalcoxi" que representa un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. 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 "polihaloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" 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, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$ u $-OCH_2CF_2CF_3$.

40 "Hidroxi alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más hidroxilos (OH). "Hidroxi alquilo C_1 a C_6 " (o hidroxi alquilo), pretende incluir los grupos hidroxi alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 .

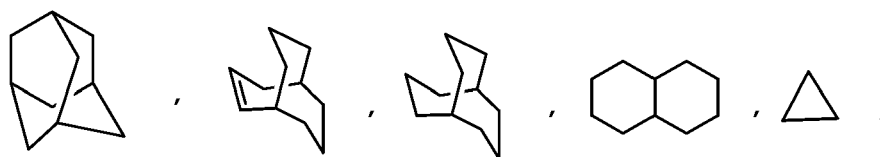
45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. "Cicloalquilo C_3 a C_7 " o "cicloalquilo C_{3-7} " pretende incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. En la definición de "cicloalquilo" se incluyen grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

50 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. "Cicloheteroalquilo C_3 a C_7 " o "cicloheteroalquilo C_{3-7} " pretende incluir grupos cicloheteroalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 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".

60 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.

65 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros (incluyendo bicíclico o tricíclico) estable, 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, ciclohexilo, ciclohepteno, cicloheptilo, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclooctano,

- [4.3.0]bicliclononano, [4.4.0]biclododecano (decalina), [2.2.2]bicclooctano, 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]bicclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, 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. Debe advertirse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalquenilo", 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 monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos o de 3 a 6 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensados con 1 o 2 anillos aromáticos como 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, hidroxilo, 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 de anillo carbocíclico de 9 o 10 miembros estable 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. Algunos ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

- Como se usa en el presente documento, el término "arilo", como 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), incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno y fenantranilo. 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 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 otra cosa, "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, -NH(CH₃), -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, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo 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 (incluyendo bicíclico y tricíclico) estable que es 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 cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo carbocíclico o un arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye sistemas anulares no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→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, si se define). 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 S y O en el heterociclo exceda de 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, piperonilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolinilo y dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano.

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 estable que contiene dos anillos condensados y que 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 anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que 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 sea benzo cuando el segundo anillo sea 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 S y O en el heterociclo exceda de 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. Algunos ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo.

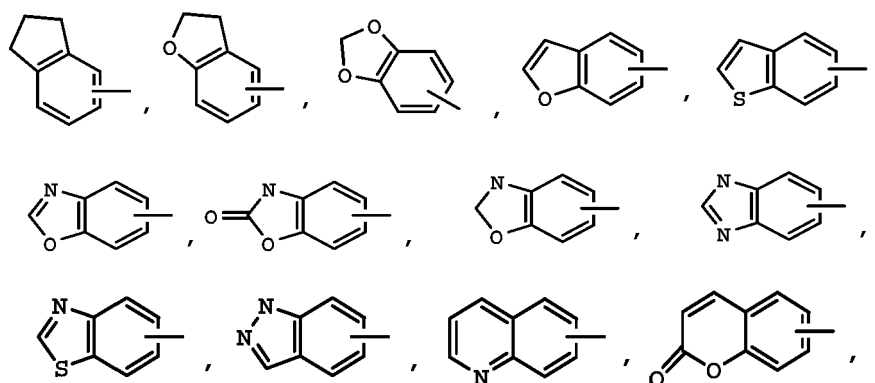
Los anillos con puente también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puentado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puentados incluyen un átomo de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

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 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, 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). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→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, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahydroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatínilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenedioxifenilo, naftiridinilo, octahydroisoquinolinilo, 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, fenoxatiano, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-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, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatínilo, isoquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, 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 otra cosa, "carbocíclico" o "heterocíclico" incluye de uno a tres anillos más condensados al anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo,



5

y puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquino, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tior, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

Cuando cualquiera de los términos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, carbocíclico, heterocíclico, 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, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio, contienen, cada uno de manera independiente, el número de átomos de carbono que es igual al que se ha 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, heterocíclicoxi, cicloalquilamino, heterocíclicilamino, aralquilamino, arilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, contienen, cada uno de manera independiente, miembros de anillo que son iguales a los definidos para los términos "cicloalquilo", "heterocíclico", "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.

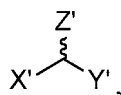
De acuerdo con una convención usada en la técnica, un enlace que señala una línea en negrita, tal como



30

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.

De acuerdo con una convención usada en la técnica, un enlace ondulado o sinuoso en una fórmula estructural, tal como



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



45

así como una mezcla racémica de los mismos. Cuando un enlace ondulado o sinuoso está unido a una porción 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.

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, los términos "piridinilo" y "piridilo" indican 2-, 3- o 4-piridinilo, el término "tienilo" significa 2 o 3-tienilo y así sucesivamente.

5 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente 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 a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 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. Se contempla que los compuestos de la presente invención que tienen dicha estabilidad están dentro del alcance de la invención.

15 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.

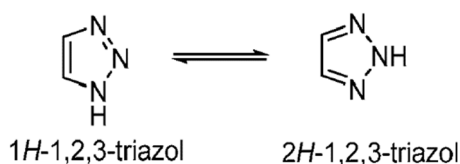
20 Como se indica en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido al átomo de carbono o al heteroátomo) está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado 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 de anillo (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 formen parte (es decir, estén 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 el que uno o más átomos de hidrógeno, que está unido al carbono o al heteroátomo, está cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno.

25 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos tratándolos 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).

30 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece 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.

35 Asimismo, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

40 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.

60 En el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio

médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una proporción 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 derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica mediante la preparación de 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 mediante métodos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de 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 hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, los cuales están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno tal como ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, 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 (C₁-C₄) que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo, ácido metil- o p-toluenosulfónico. 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 y magnesio, o sales con amonio o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etilo, *tert*-butilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetil-propilamina o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además se pueden formar las sales internas correspondientes. También se incluyen 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.

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 magnesio, potasio y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

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 profármaco" como los profármacos basados en el resto de miméticos 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", hidrolizándolos en el cuerpo para producir 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, alquibencilo C₁ a C₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarbonilo C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Los "ésteres de profármaco" se pueden formar haciendo reaccionar el resto ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención con alquilo o alcohol arílico, haluro o sulfonato empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Además, se conocen bien en la técnica 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).

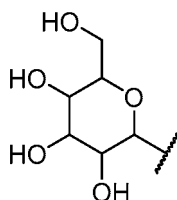
5 La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. *et al.*, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. Chemistry, Biochemistry 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).

10 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen 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 el deuterio (símbolo D o ^2H) y el tritio (símbolo T o ^3H). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos tienen diferentes usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a las 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, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

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 técnica.

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



40 Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." 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, "MFR" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat." para saturado, "SFC" cromatografía de fluido supercrítico, "PM" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "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 singlete, "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.

55 ABREVIATURAS

Además, las siguientes abreviaturas se emplean en los Esquemas, en los Ejemplos y en cualquier otra parte en el presente documento:

60

ES 2 944 657 T3

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
ACN	acetonitrilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
DMP o peryodinano de Dess Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S</i> , <i>S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N</i> , <i>N'</i> , <i>N'</i> , <i>N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	hexanos
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
Reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico

KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LAH	hidruro de aluminio y litio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato amónico
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PtO ₂	óxido de platino
ta	temperatura ambiente
RuPhos-Pd-G2	cloro(2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de silice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	ácido propano fosfónico anhídrido
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico
TsCl	cloruro de p-toluenosulfonilo

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 técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. 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 síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente 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 importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado 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

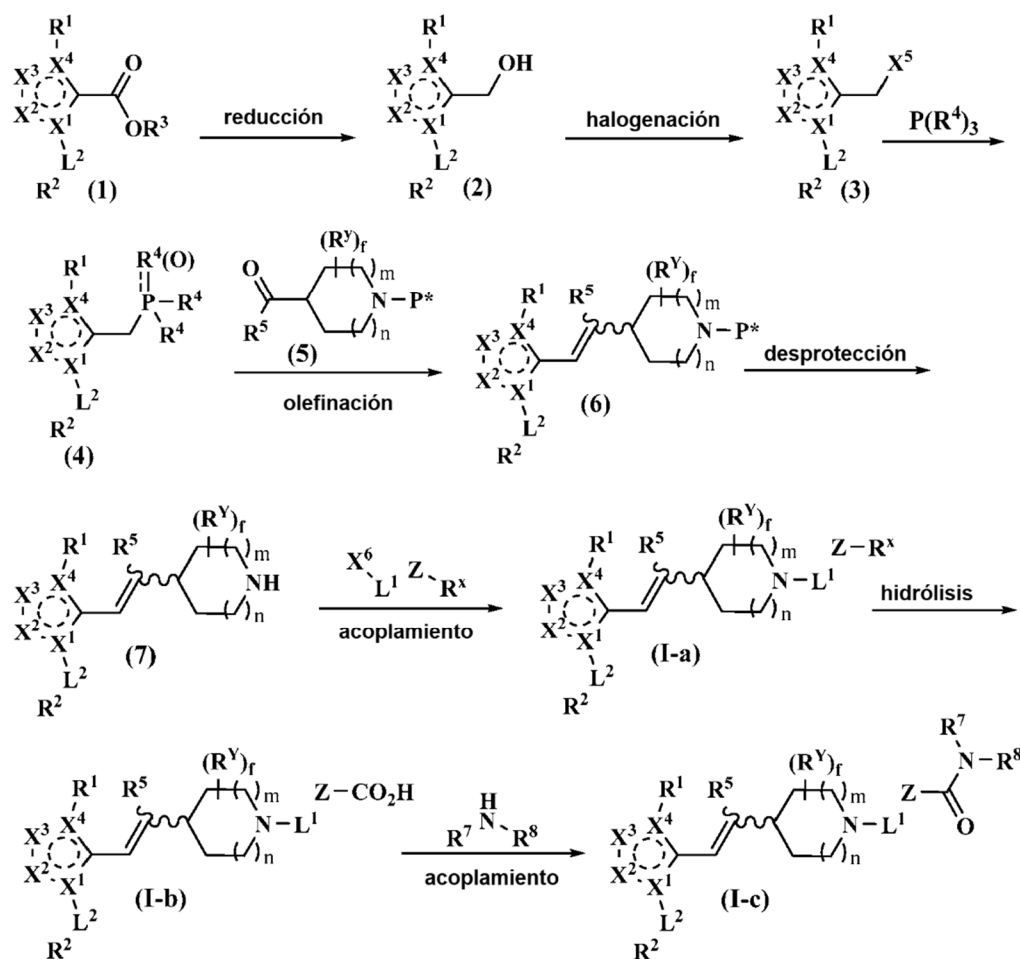
compuestos de la presente invención en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989).

5 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 adecuados para las transformaciones que se realizan. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo disolvente, atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración de los procedimientos de experimentación y elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica comprende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula señalada debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. No todos los compuestos de Fórmula I incluidos en 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 deben usarse 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

20 Los compuestos de la presente invención, representados por la Fórmula (I), la Fórmula (II) o cualquier subgénero o especie de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con las rutas generales mostradas en los ESQUEMAS 1 a 5 a continuación.

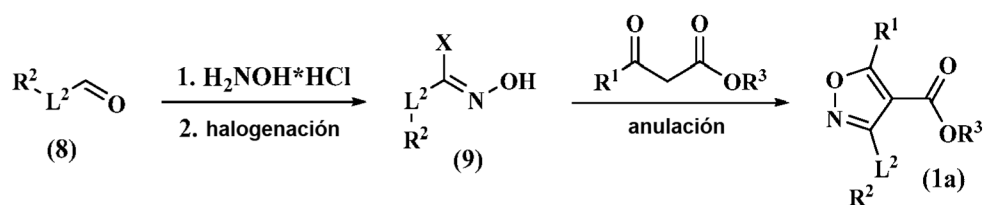
ESQUEMA 1



25 El Esquema 1 describe un método para preparar compuestos de Fórmula I-a, I-b y I-c, un subconjunto de Fórmula I. La reducción del intermedio de éster 1 puede realizarse mediante un número de reactivos incluyendo, pero sin

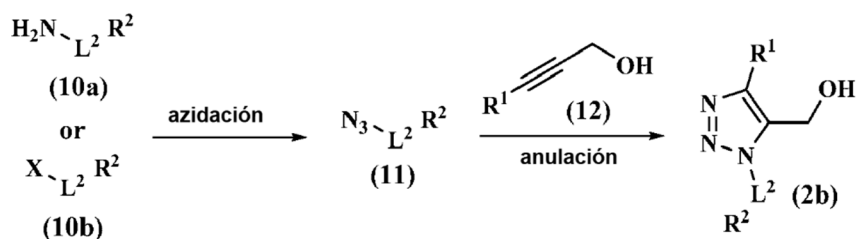
limitación, LiAlH₄, DIBAL-H o LiBH₄ en un disolvente apropiado tal como Et₂O o THF para dar el intermedio **2** de alcohol primario. El hidroxilo resultante del intermedio **2** se puede convertir en el intermedio halogenado **3** mediante la reacción de Appel (PPh₃, CX₄) en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano, o calentando **2** con HBr acuoso o HCl en un disolvente tal como, pero sin limitación, DCE. El Intermedio **3** se puede convertir en el fosfonio **4** correspondiente mediante la reacción del haluro **3** con reactivos tales como, pero sin limitación, PPh₃ en un disolvente a reflujo tal como tolueno. Se puede usar la olefinación de Wittig entre el fosfonio **4** y la cetona aldehído **5** (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) para obtener una mezcla *E-Z* del alqueno **6** en condiciones que incluyen el tratamiento del fosfonio **4** con una base tal como, pero sin limitación, LiHMDS, LDA, NaH, KOtBu o nBuLi seguido de la adición de **5** en un disolvente adecuado tal como THF. Los isómeros de olefina se pueden separar habitualmente por cromatografía de fase inversa de C-18 o SiO₂. Como alternativa, calentar **3** puro en un trialcoxi fosfito tal como, pero sin limitación, trietoxi fosfito puede producir el fosfonato **4** correspondiente. Se puede emplear la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) para acoplar **4** y **5** en condiciones similares a las descritas para la olefinación de Wittig. El alqueno **6** obtenido en condiciones de olefinación de HWE favorece habitualmente la formación de isómero *E* y, si se obtiene una mezcla de isómeros *E-Z*, estos se pueden separar, de forma similar, por cromatografía de fase inversa de C-18 o SiO₂. La retirada del grupo protector P* puede realizarse mediante diversas condiciones que variarán dependiendo de la naturaleza de P* y de la compatibilidad con otros grupos funcionales presentes en **6**. En la mayoría de ejemplos, P* = Boc, y se pueden usar unas condiciones apropiadamente ácidas (es decir TFA, HCl) para facilitar la retirada del grupo protector para dar el intermedio **7**. Sin embargo, si se requieren grupos protectores alternativos para la compatibilidad con grupos funcionales, entonces se pueden retirar por métodos conocidos por un experto en la materia. Se pueden hallar métodos adicionales para la retirada de grupos protectores en Greene, T. y Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 2006 y en las referencias en el mismo. El intermedio **7** puede convertirse en los productos **I-a** a través del acoplamiento con X⁶-L¹-Z-R^x (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia, en donde X⁶ representa un haluro, triflato o equivalente) en condiciones que son bien conocidas por un experto en la materia. Los productos **I-a** se pueden obtener a través de diversas reacciones de formación de enlaces C-N entre el intermedio **1** y un triflato, haluro de arilo o equivalente adecuado. Algunos ejemplos incluyen la reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por Pd, el acoplamiento de Ullmann mediado por Cu, la aminación mediada por Ni o la sustitución aromática nucleófila (S_NAr). Como alternativa, se puede emplear el acoplamiento de Chan-Evans-Lam catalizado por Cu si X⁶ representa un éster o ácido borónico que puede estar comercialmente disponible u obtenerse por borilación del haluro de arilo correspondiente. En cada caso, puede requerirse la optimización de variables para la reacción de acoplamiento tales como catalizador, ligando, disolvente, base, aditivos y temperatura. Si **I-a** contiene un éster o nitrilo, este puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico **I-b** correspondiente en condiciones tales como, pero sin limitación, el tratamiento con NaOH o LiOH en disolventes que consisten en MeOH, THF y agua a una temperatura adecuada para posibilitar la hidrólisis. En algunos casos, para obtener **I-b** puede requerirse la hidrólisis mediada por ácido de ésteres particulares, tales como un éster *terc*-butílico. Los ejemplos **I-c** se pueden obtener mediante el acoplamiento de **I-b** con R⁷-N-R⁸ (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) utilizando reactivos de acoplamiento tales como, pero sin limitación, T3P, EDC, DCC o CDI en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, base de Hunig o piridina con o sin aditivos tales como HOBT o DMAP en un disolvente apropiado tal como diclorometano, acetato de etilo, DMF o THF. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener **I-c**, incluyendo la temperatura y la concentración, pueden requerir una optimización.

ESQUEMA 2



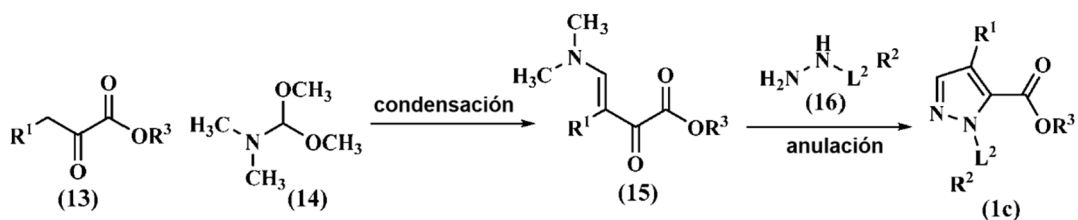
El Esquema 2 describe un método para preparar el intermedio **1a**, un subconjunto del intermedio **1**. Los aldehídos **8** (comercialmente disponibles o preparados fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) se pueden condensar con clorhidrato de hidroxilamina en diversas condiciones incluyendo, pero sin limitación, agitar ambos reactivos en piridina a temperatura ambiente, o calentar suavemente los reactivos en presencia de una base como hidróxido de sodio o acetato de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol. Las oximas resultantes se pueden convertir en los haluros de hidroximoilo **9** correspondientes a través de halogenación mediante reactivos tales como, pero sin limitación, NCS o NBS en un disolvente adecuado tal como DMF. Los haluros de hidroximoilo **9** pueden hacerse reaccionar con los β-cetoésteres (comercialmente disponibles o preparados fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) en presencia de trietil amina u otra base adecuada en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano para dar el intermedio de isoxazol éster 3,4,5-substituido **1a**.

ESQUEMA 3



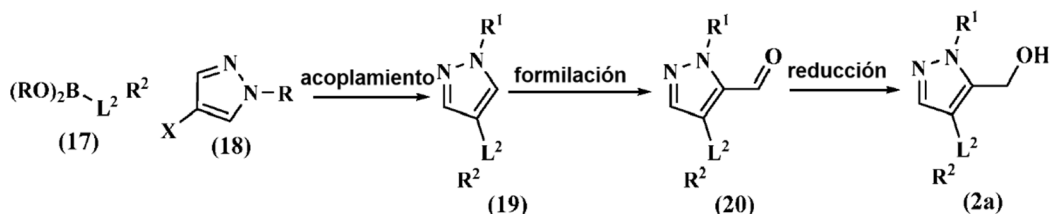
El Esquema 3 describe un método para preparar el intermedio **2b**, un subconjunto del intermedio **2**. La síntesis puede comenzar con la azidación de la amina **10a** (comercialmente disponible o preparada fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) en condiciones tales como, pero sin limitación, el tratamiento con nitrito de sodio en medio ácido (H₂O/TFA) seguido de la adición de azida de sodio en un disolvente apropiado, tal como agua a una temperatura adecuada para dar la azida **11**. Como alternativa, la azida **11** se puede obtener mediante el calentamiento del haluro **10b** (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) con una sal de azida, tal como azida de sodio, en una mezcla de DMSO/agua a una temperatura apropiada. La azida **11** resultante puede experimentar una ciclación con un alquino **12** calentando los reactivos en un disolvente tal como tolueno para dar **1b**. Los alquinos **12** están disponibles en el mercado, o se pueden obtener mediante diversos métodos incluyendo, pero sin limitación, la desprotonación del alquino terminal correspondiente y atrapando el anión resultante con formaldehído o un equivalente al formaldehído.

ESQUEMA 4



El Esquema 4 describe un método para preparar el intermedio **1c**, un subconjunto del intermedio **1**. Los α -cetoésteres **13** (comercialmente disponibles o preparados fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) se pueden condensar con N,N-dimetilformamida dimetil acetal **14** mediante el calentamiento en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH para dar el intermedio **15**. Las hidrazinas **16** pueden experimentar la anulación con los intermedios **15** para dar los intermedios **1c** calentando los dos reactivos en un disolvente apropiado tal como EtOH o MeOH. Las hidrazinas **16** están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un reactivo tal como, pero sin limitación, nitrito de sodio en medio ácido, o el acoplamiento del haluro de arilo correspondiente con hidrazina.

ESQUEMA 5



El Esquema 5 describe un método para preparar el intermedio **2a**, un subconjunto del intermedio **2**. Un éster **17** o ácido borónico sustituido apropiadamente (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) y un pirazol **18** que porta un halógeno adecuadamente reactivo o un equivalente X, (comercialmente disponible o preparado fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia) se puede acoplar a través de la reacción de Suzuki catalizada por Pd para dar intermedio **19**. Las condiciones típicas para el acoplamiento de Suzuki incluyen calentar los reactivos **17** y **18** junto con un catalizador de paladio, ligando y base a una temperatura adecuada en una mezcla de disolventes o un disolvente desoxigenado. Las condiciones específicas incluyen PdCl₂(dppf)₂, Na₂CO₃ en THF/agua a 120 °C. En cada caso, las condiciones específicas utilizadas para obtener **19**, incluyendo estequiometría, fuente de paladio, ligando, base, disolvente, temperatura y concentración

pueden requerir una optimización independiente. Los compañeros de acoplamiento **17** y **18** o bien están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos por un experto en la materia. El Intermedio **19** se puede desprotonar en la posición 5 del pirazol mediante una base suficientemente fuerte tal como, pero sin limitación, *n*-BuLi, o LDA en un disolvente adecuado tal como THF o Et₂O. El anión resultante de la desprotonación de **19** se puede atrapar *in situ* con un equivalente al formilo tal como DMF para producir el intermedio de aldehído **20**. La reducción del aldehído **20** puede realizarse mediante un número de reactivos incluyendo, pero sin limitación, LiAlH₄, DIBALH o LiBH₄ en un disolvente apropiado tal como, pero sin limitación, THF o Et₂O para dar el intermedio **2a**.

10 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se ofrecen como ilustrativos, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, 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 realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). 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 exponga otra cosa, todos los reactivos obtenidos en el mercado se usaron tal cual se recibieron.

Métodos de HPLC/EM y HPLC preparativa/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

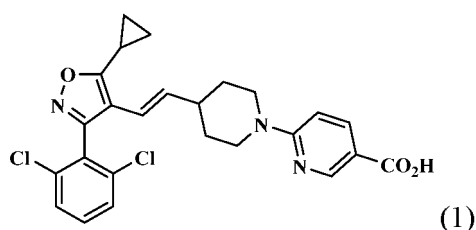
Habitualmente los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron con instrumentos Bruker o JEOL 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos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

El término HPLC se refiere a un instrumento de cromatografía líquida de alta resolución Shimadzu con uno de los métodos siguientes:

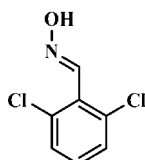
35 MÉTODO GENERAL A

EJEMPLO 1

Ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il) nicotínico

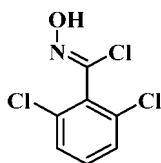


Etapa 1. 2,6-Diclorobenzaldehído oxima



Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,6 g, 95 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2,6-diclorobenzaldehído (11,1 g, 63,4 mmol) en piridina (31,7 ml) dando una exoterma suave. Después de 10 minutos, la piridina en exceso se retiró al vacío y el residuo se repartió entre Et₂O y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con varias porciones pequeñas de Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,6-diclorobenzaldehído oxima (12,4 g, 65,3 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H).

Etapa 2. Cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxi-benzoimidóilo



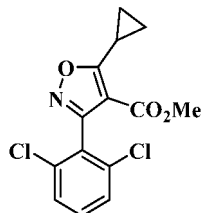
5

Se disolvió 2,6-diclorobenzaldehído oxima (12,0 g, 63,1 mmol) en DMF (45,9 ml) y se calentó a 40 °C. Se añadió NCS (10,1 g, 76,0 mmol) disuelto en DMF (38,3 ml) a la solución caliente a lo largo del transcurso de aproximadamente 3 minutos. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-50 %/hexanos, columna de 120 g de Isco) para dar cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxi-benzoimidóilo (13,3 g, 59,3 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco ceroso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H).

10

15

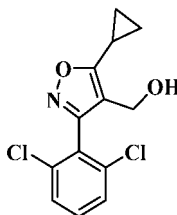
Etapa 3. 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (1,3 g, 8,9 mmol) se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,8 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. A la solución con agitación se añadió una solución de cloruro de 2,6-dicloro-N-hidroxi-benzoimidóilo (2,0 g, 8,9 mmol) en EtOH (4 ml) a lo largo del transcurso de 10 minutos dando una suspensión de color blanco. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-10 %/hexanos, columna de 80 g de Isco) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (2,4 g, 7,7 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,93 (tt, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H).

25

30 Etapa 4. (5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol

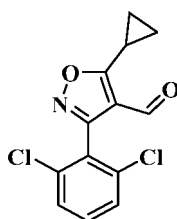


A una solución de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,6 mmol) en THF (11,1 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M (20,2 ml, 20,2 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml) y HCl ac. 1 M (~ 75 ml). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (2,5 g, 8,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,22 (tt, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,42 (s a, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H).

35

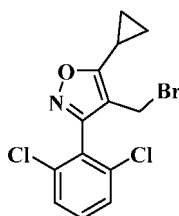
40

Etapa 5. 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído



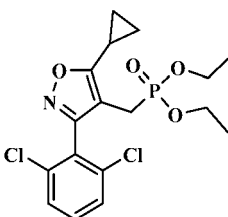
5 A una solución de (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (2,1 g, 7,4 mmol) en diclorometano (37,0 ml) se añadió una mezcla de clorocromato de piridinio (6,4 g, 29,6 mmol) y tamices moleculares de 3 Å molidos finamente (6,1 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se filtró a través de una capa de Celite. La capa se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-100 %/hexanos, columna de 80 g de Isco) para dar 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carbaldehído (1,9 g, 6,8 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 2,82 (tt, J = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H).

10 Etapa 6. 4-(Bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



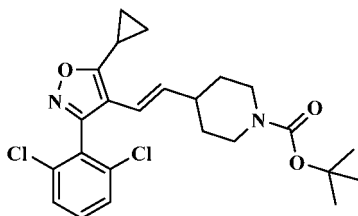
15 Se añadió tetrabromometano (3,8 g, 11,4 mmol) disuelto en diclorometano (5,1 ml) a una solución a 0 °C de (5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metanol (2,2 g, 7,6 mmol) y trifenilfosfina (3,0 g, 11,4 mmol) en diclorometano (25,2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O. La capa de diclorometano se concentró al vacío a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/hexanos, columna de 120 g de Isco) para dar 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (2,3 g, 6,7 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,42 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,14 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

20 Etapa 7. ((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)fosfonato de dietilo



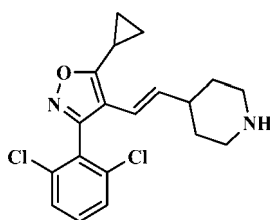
25 Se añadió fosfito de trietilo (1,1 ml, 6,2 mmol) a una solución de 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (1,2 g, 3,5 mmol) en dioxano (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se cargó sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-100 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)fosfonato de dietilo (1,4 g, 3,4 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,08-3,86 (m, 4H), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 5,0, 2,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H).

30 Etapa 8. (E)-4-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metil)fosfonato de dietilo (0,56 g, 1,4 mmol) en THF (11,0 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS (1,0 M en THF) (2,7 ml, 2,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,29 g, 1,4 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH, se filtró a través de una capa de gel de SiO₂ y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para dar (*E*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (339 mg, 0,73 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido blando. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,04 (dd, *J* = 16,2, 1,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 16,3, 7,0 Hz, 1H), 4,00 (d a, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,72 (t a, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,61 (s a, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 3H).

Etapa 9. (*E*)-5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol



A una solución de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (0,16 g, 0,35 mmol) en diclorometano (0,6 ml) a 0 °C se añadió TFA (0,14 ml, 1,75 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. El TFA en exceso se retiró al vacío, el residuo se enfrió a 0 °C, se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con tres porciones pequeñas de EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol (0,11 g, 0,29 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

25 MÉTODO GENERAL PARA S_NAR: MÉTODO A1

Ejemplo 1. Ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il) nicotínico

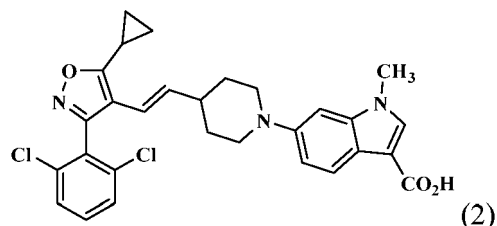
Una mezcla de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol (18,2 mg, 0,050 mmol), 6-fluoronicotinato de metilo (15,5 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (49,0 mg, 0,15 mmol) en DMA (0,5 ml) se calentó a 60 °C. Después de calentar durante 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-100 %/hexanos, columna de 12 g de Isco). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)nicotinato de (*E*)-metilo (20 mg, 0,040 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 16,2, 6,9 Hz, 1H), 4,37 (d a, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,29 (dtd, *J* = 10,9, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 4H), 1,18-1,07 (m, 2H).

Una mezcla de 6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)nicotinato de (*E*)-metilo (20 mg, 0,040 mmol) e hidróxido de litio acuoso 1 M, (140 µl, 0,14 mmol) en THF (268 µl) y MeOH (134 µl) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró al vacío para retirar los disolventes, se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se evaporó al vacío, se disolvió en DMF/DMSO 1:1 (2 ml) y el material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: B al 10-80 % a lo largo de 19 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)nicotínico (13,9 mg, 0,028 mmol, 69 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 484,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,33 (dc, *J* = 4,3, 5,0, 8,5 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,23-0,99 (m, 6H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 14 nM.

55 MÉTODO GENERAL PARA EL ACOPLAMIENTO DE C-N CATALIZADO POR Pd: MÉTODO A2

EJEMPLO 2

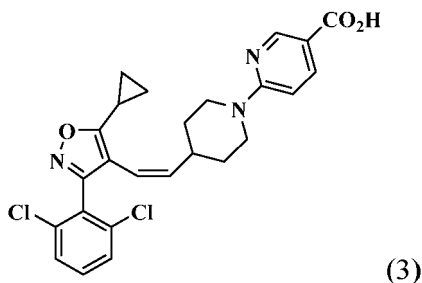
Ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



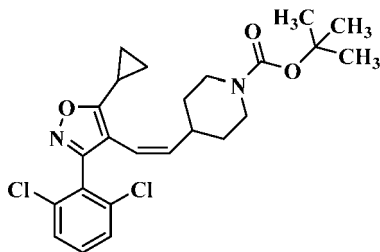
Una suspensión de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol (16,2 mg, 0,045 mmol), 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (14,4 mg, 0,054 mmol) y $C_{52}CO_3$ (29,1 mg, 0,089 mmol) en dioxano (446 μ l) se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió entonces cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (RuPhos-Pd-G2) (1,7 mg, 2,2 μ mol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C. Después de calentar durante 2 días, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Se añadió THF (300 μ l), MeOH (150 μ l) e hidróxido de litio acuoso 1 M (180 μ l, 0,18 mmol) al residuo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se calentó a 50 °C durante 10 h, y a 65 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para retirar los disolventes, se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se disolvió en DMSO (2 ml), se filtró y el material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 \times 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: B al 45-90 % a lo largo de 22 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (5,3 mg, 9,9 μ mol, 22 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 536,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84-7,76 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 7,1, 9,1 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,37 (c, J = 3,4, 5,5 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1 H), 1,67 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,39-0,97 (m, 6H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 5 nM.

EJEMPLO 3

Ácido (*Z*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)nicotínico

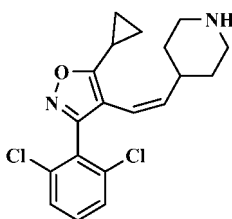


Etapa 1. (*Z*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aislado minoritario del Método General A, etapa 8. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,98 (tt, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,29-1,23 (m, 3H), 1,21-1,12 (m, 4H), 1,12-1,05 (m, 2H).

Etapa 2. (*Z*)-5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol



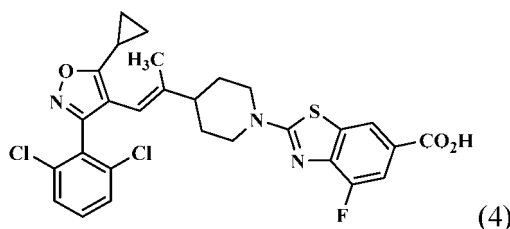
5 A una solución de 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (*Z*)-*tert*-butilo (47 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) a 0 °C se añadió TFA (0,04 ml, 0,51 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad al vacío, se enfrió hasta 0 °C, se basificó con NaOH 1 N y después se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar (*Z*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol (36,8 mg, 1,0 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,50 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,15 (d a, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,63 (td, *J* = 12,5, 2,5 Hz, 2H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,96 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 5H), 1,13-1,04 (m, 2H).

Ejemplo 3. Ácido (*Z*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)nicotínico

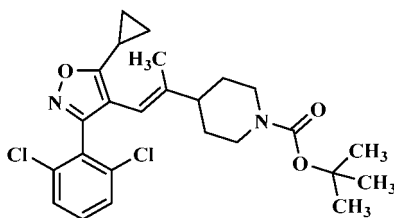
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol con (*Z*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol en la etapa 10. EM (IEN) *m/z*: 484,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,3, 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,76 (c, *J* = 9,3, 11,8 Hz, 2H), 2,34 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,09 (td, *J* = 5,6, 9,9, 11,2 Hz, 1H), 1,28-1,00 (m, 8H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 107 nM.

EJEMPLO 4

25 Ácido (*E*)-2-(4-(1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)piperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico



30 Etapa 1. (*E*)-4-(1-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

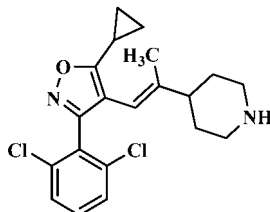


35 A una solución de ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il) metil)fosfonato de dietilo (0,21 g, 0,51 mmol, síntesis descrita en el Método General A) en tolueno (1,3 ml), se añadió 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,76 mmol), KO^tBu (0,11 g, 1,0 mmol) y 18-corona-6 (0,27 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 50 °C y se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se concentró al vacío a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-15 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar una mezcla de isómeros *E* y *Z*; (*E*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (*Z*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g) en forma de un sólido de color blanco. Los isómeros *E* y *Z* se separaron por SFC preparativa (Columna: Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, 5 μM; Fase móvil: MeOH al 15 %/CO₂ al 85 %, Flujo: 2,0 ml/min, 150 bares, 40 °C) para producir (*E*)-4-(1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)pi peridine-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,16 mmol, 31 % de rendimiento) tras la concentración al vacío. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,14 (d a, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s a, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,88

(tt, $J = 8,5, 5,2$ Hz, 1H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).

Etapa 2. (*E*)-5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)isoxazol

5



A un vial de 1 dracma se añadió (*E*)-4-(1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,16 g, 0,34 mmol), diclorometano (0,34 ml) y TFA (0,13 ml, 1,7 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se basificó con NaOH 1 N hasta ~pH 8-9. Se añadió más diclorometano y la mezcla se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)isoxazol (0,13 g, 0,34 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

15

Ejemplo 4. Ácido (*E*)-2-(4-(1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)piperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

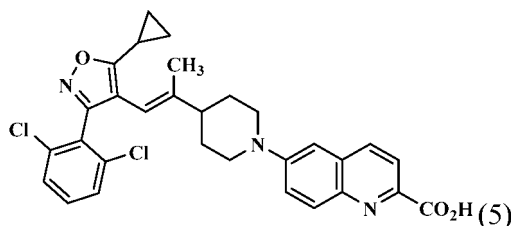
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-fluoronicotinato de metilo con (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)isoxazol y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo. EM (IEN) m/z : 572,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24-8,06 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,08 (d a, $J = 10,6$ Hz, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,70 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 2055 nM.

25

EJEMPLO 5

Ácido (*E*)-6-(4-(1-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)prop-1-en-2-il)piperidin-1-il)quinolin-2-carboxílico

30



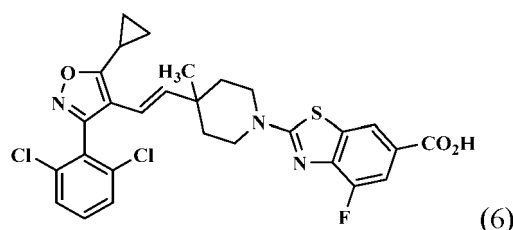
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A2 para la preparación del Ejemplo 2 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de metilo con (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)isoxazol y 6-bromoquinolin-2-carboxilato de metilo. EM (IEN) m/z : 548,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66-7,48 (m, 5H), 7,25-6,93 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,36-4,14 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 2,56 (s a, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H), 1,11 (d a, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,03 (d a, $J = 1,3$ Hz, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 1250 nM.

40

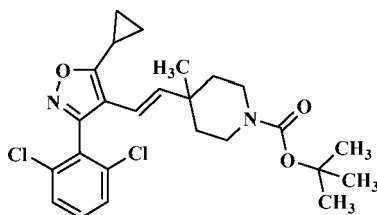
EJEMPLO 6

Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

45



Etapa 1. (*E*)-4-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



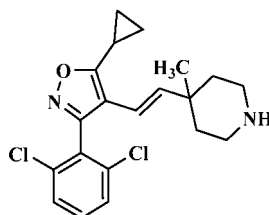
5

El compuesto del título se preparó como se describe para la preparación de (*E*)-4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Método General A, etapa 8) con la sustitución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo con 4-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,42 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 3,49 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (d a, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H).

10

Etapa 2. (*E*)-5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(4-metilpiperidin-4-il)vinil)isoxazol

15



25

A un matraz de 10 ml se añadió 4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (0,13 g, 0,27 mmol), diclorometano (0,27 ml) y TFA (0,10 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se añadió más TFA (0,10 ml, 1,3 mmol). Después de 20 minutos, se añadió NaOH 1,0 M hasta pH > 7. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O. La capa de diclorometano se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(4-metilpiperidin-4-il)vinil)isoxazol (0,10 g, 0,26 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó en etapas posteriores sin purificación ni caracterización adicional.

20

Ejemplo 6. Ácido (*E*)-2-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-il)-4-fluorobenzotiazol-6-carboxílico

30

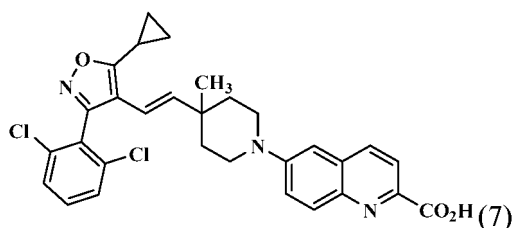
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-fluoronicotinato de metilo con (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(4-metilpiperidin-4-il)vinil)isoxazol y 2-bromo-4-fluorobenzotiazol-6-carboxilato de etilo. EM (IEN) *m/z*: 572,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,19-1,14 (m, 2H), 1,09 (d a, *J* = 3,1 Hz, 2H), 0,97 (s, 3H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 536 nM.

35

EJEMPLO 7

40

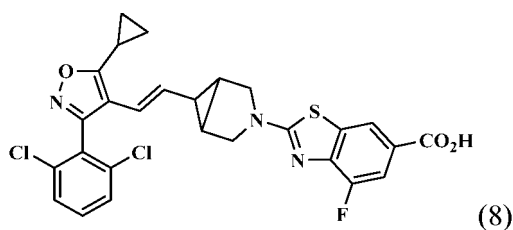
Ácido (*E*)-6-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-4-metilpiperidin-1-il)quinolin-2-carboxílico



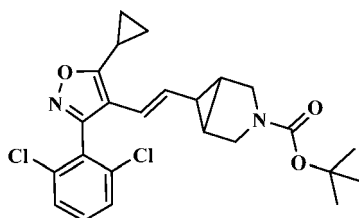
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A2 para la preparación del Ejemplo 2 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de metilo con (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(4-metilpiperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-bromoquinolin-2-carboxilato de metilo. EM (IEN) *m/z*: 548,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d a, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,65 (d a, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,15 (d a, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,30-6,29 (m, 1H), 6,26 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,94 (t a, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 1,16 (d a, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, *J* = 2,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 3H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 227 nM.

EJEMPLO 8

Ácido (*E*)-2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

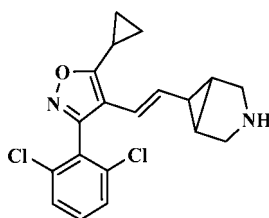


Etapa 1. (*E*)-6-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de ((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metil)fosfonato de dietilo (0,46 g, 1,14 mmol, síntesis descrita en el Método General A) y 6-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,29 g, 1,4 mmol) en THF (7 ml) a 40 °C, se añadió KO^tBu (1,0 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con 2 ml de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x20 ml). Las capas de EtOAc combinadas se concentraron al vacío dando un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Axia Luna C18 5μ 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos de B del 5 al 100 % en A, A = 10:90:0,1 MeCN: H₂O: TFA, B = 90:10:0,1 MeCN: H₂O: TFA). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (*E*)-6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,88 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de una espuma. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,70-3,48 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 2H), 2,08 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,43 (s, 11H), 1,31-1,20 (m, 3H), 1,17-1,05 (m, 2H).

Etapa 2. (*E*)-4-(2-(3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



A un vial de 1 dracma se añadió (*E*)-6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (85,1 mg, 0,18 mmol), diclorometano (184 μ l) y TFA (355 μ l, 4,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1,0 N, se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O. La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío dando (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (66,5 mg, 0,18 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional. EM (IEN) *m/z*: 361,0 [M+H]⁺.

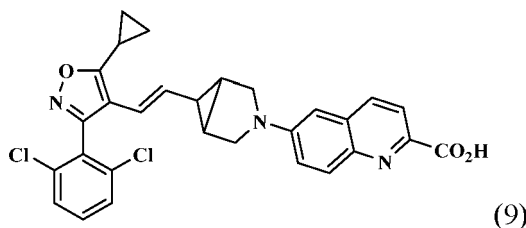
10 Ejemplo 8. Ácido (*E*)-2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-fluoronicotinato de metilo con (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo. EM (IEN) *m/z*: 556,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 16,2, 8,8 Hz, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 120 nM.

20 EJEMPLO 9

Ácido (*E*)-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxílico

25



El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A2 para la preparación del Ejemplo 2 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de metilo con (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol y 6-bromoquinolin-2-carboxilato de metilo. EM (IEN) *m/z*: 531,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,16 (d a, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 39 nM.

35

MÉTODO GENERAL B

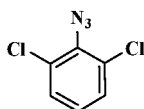
EJEMPLO 10

40

Ácido (*E*)-2-(4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

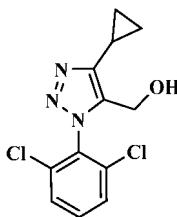
45

Etapa 1. 2-Azido-1,3-diclorobenceno



5 A una solución de 2,6-dicloroanilina (0,96 g, 5,9 mmol) en TFA (10 ml) y agua (2 ml) a 0 °C se añadió nitrito de sodio (0,41 g, 5,9 mmol) a lo largo del transcurso de 30 minutos. Se añadió entonces gradualmente azida de sodio (0,98 g, 15,0 mmol) disuelta en un mínimo de agua. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 2-azido-1,3-diclorobenceno (1,1 g, 5,7 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 8,12 Hz, 1H)

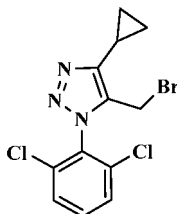
10 Etapa 2. (4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



15 Una mezcla de 2-azido-1,3-diclorobenceno (3,5 g, 18,6 mmol) y 3-ciclopropilprop-2-in-1-ol (1,8 g, 18,6 mmol) en tolueno (12,4 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (1,2 g, 4,1 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,53 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 2H).

20

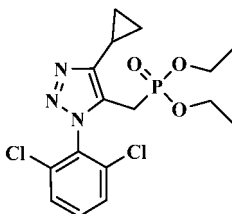
Etapa 3. 5-(Bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol



25 A una solución de (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (0,33 g, 1,2 mmol) en diclorometano (4,6 ml) se añadió trifenilfosfina (0,79 g, 3,0 mmol). Después de 15 minutos, se añadió CBr₄ (1,0 g, 3,0 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol (426 mg, 1,154 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,58 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,18 (dd, J = 2,06, 4,81 Hz, 2H), 1,02-1,12 (m, 2H).

30

Etapa 4. ((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo

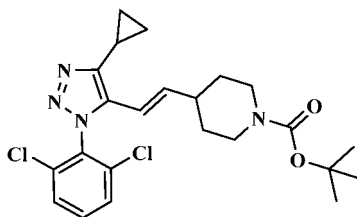


35

Una mezcla de 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,5 g, 4,3 mmol) y fosfito de trietilo (1,3 g, 7,8 mmol) en dioxano (1,4 ml) se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de SiO₂ para su purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar ((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (1,81 g, 4,30 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,52 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H), 3,98 (ddd, J = 7,26, 8,47, 14,64 Hz, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,04 Hz, 6H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,00 (dd, J = 2,31, 8,25 Hz, 2H).

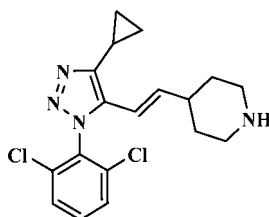
40

Etapa 5. (*E*)-4-(2-(4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 A una solución de ((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (0,66 g, 1,6 mmol) en THF (12,0 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS (1,0 M en THF) (3,1 ml, 3,1 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,33 g, 1,6 mmol) en THF (2,0 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de tres h, la
10 reacción se interrumpió con 0,3 ml de MeOH, y se filtró a través de una capa de gel de SiO_2 y se concentró al vacío hasta dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-15 %/hexanos, columna de SiO_2 de Isco) para dar (*E*)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,75 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,54 (m, 3H), 5,97-6,08 (m, 2H), 4,07 (d a, $J = 10,34$ Hz, 2H), 2,74 (s a, 2H), 2,22 (d a, $J = 5,94$ Hz, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,65
15 (dd a, $J = 1,98, 12,98$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,22-1,31 (m, 2H), 1,14 (dd, $J = 1,76, 5,28$ Hz, 2H), 1,04 (dd, $J = 2,31, 8,25$ Hz, 2H).

Etapa 6. (*E*)-4-(2-(4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidina



20 A una solución de 4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (46 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,30 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 90 minutos y se concentró al vacío para proporcionar (*E*)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidina, HCl (39 mg, 0,10 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional.

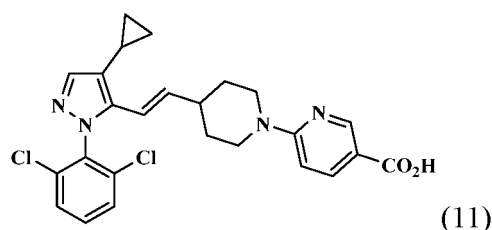
Ejemplo 10. Ácido (*E*)-2-(4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-fluoronicotinato de metilo con (*E*)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil)piperidina y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo. EM (IEN) m/z : 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,69 (d a, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,57 (d a, $J = 11,29$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 16,17$ Hz, 1H), 5,96-6,03 (m, 1H), 4,00 (d a, $J = 10,07$ Hz, 1H), 3,22 (t a, $J = 11,90$ Hz, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,71 (d a, $J = 11,29$ Hz, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,01 (d a, $J = 5,80$ Hz, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H); HLE GAL-FXR $\text{CE}_{50} = 64$ nM.

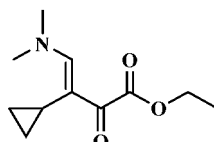
MÉTODO GENERAL C

40 EJEMPLO 11

Ácido (*E*)-6-(4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-il) nicotínico



Etapa 1. 3-Ciclopropil-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo

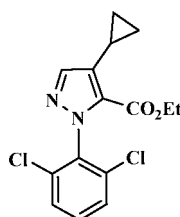


5

Una mezcla de 3-ciclopropil-2-oxopropanoato de etilo (0,50 g, 3,2 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,68 ml, 5,1 mmol) en THF (1,75 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar 3-ciclopropil-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo (0,52 g, 2,5 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,47 (m, 1H), 4,27 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,23 (s a, 6H), 1,48 (t a, *J* = 7,04 Hz, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,79 (c, *J* = 5,80 Hz, 2H), 0,39-0,47 (m, 2H).

10

Etapa 2. 4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

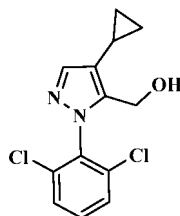


15

A una solución de 3-ciclopropil-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo (0,40 g, 1,9 mmol) en EtOH (4,0 ml) se añadió (2,6-diclorofenil)hidrazina (0,34 g, 1,9 mmol). El matraz de reacción se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,2 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite que solidificó tras de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,30 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 4,03 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,25 (tt, *J* = 5,14, 8,50 Hz, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,88 (dd, *J* = 1,87, 8,47 Hz, 2H), 0,57 (dd, *J* = 1,76, 5,28 Hz, 2H).

20

25 Etapa 3. (4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol

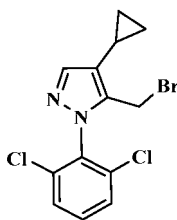


30

A una solución de 4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,32 g, 0,97 mmol) en THF (3,9 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutil aluminio (1,0 M en tolueno) (3,9 ml, 3,9 mmol) gota a gota a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 M, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (243 mg, 0,86 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,49 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H), 4,54 (s a, 2H), 0,95 (d a, *J* = 7,98 Hz, 2H), 0,62-0,74 (m, 2H).

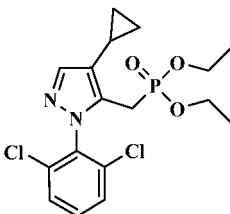
35

Etapa 4. 5-(Bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol



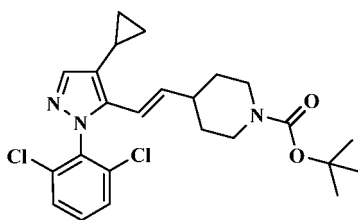
A una solución de (4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (0,15 g, 0,52 mmol) en diclorometano (2,1 ml) se añadió trifetilfosfina (0,34 g, 1,3 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadió CBr_4 (0,43 g, 1,3 mmol) en porciones, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (0,15 g, 0,44 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,51 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,75 (tt, $J = 5,05, 8,42$ Hz, 1H), 0,92-1,03 (m, 2H), 0,66-0,76 (m, 2H).

Etapas 5. ((4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo



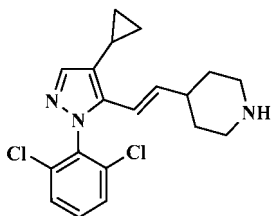
Una solución de 5-(bromometil)-4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (61 mg, 0,18 mmol) y fosfito de trietilo (0,06 ml, 0,35 mmol) en dioxano (0,1 ml) se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla en bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar ((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (64 mg, 0,16 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de una película. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 3,41 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,52 (dd, $J = 5,1, 1,8$ Hz, 2H).

Etapas 6. (E)-4-(2-(4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de ((4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (0,11 g, 0,26 mmol) en THF (2,5 ml) a -78 °C se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos) (0,12 ml, 0,29 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (62,3 mg, 0,29 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar (E)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,12 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un aceite que contenía ~ 25 % de (Z)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z : 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 7. (E)-4-(2-(4-Ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina



A una solución de (*E*)-4-(2-(3-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirrol-2-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (0,36 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,36 ml, 1,5 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar (*E*)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina, HCl (50 mg, 0,13 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional. EM (IEN) *m/z*: 362,1 [M+H]⁺.

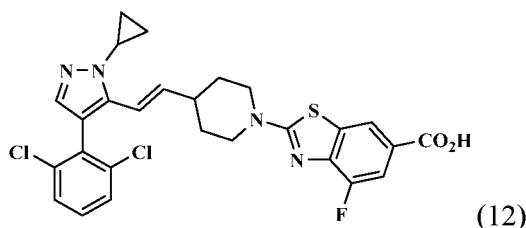
Ejemplo 11. Ácido (*E*)-6-(4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-il)nicotínico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol con (*E*)-4-(2-(4-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina, HCl. EM (IEN) *m/z*: 482,8 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50-8,58 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,56 (d a, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (d a, *J* = 9,16 Hz, 1H), 5,94-6,03 (m, 1H), 5,90 (d a, *J* = 7,02 Hz, 1H), 4,30 (d a, *J* = 12,51 Hz, 2H), 4,23 (d a, *J* = 7,02 Hz, 1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 1,72 (s a, 1H), 1,59 (d a, *J* = 12,51 Hz, 2H), 1,12 (d a, *J* = 9,46 Hz, 2H), 0,85 (d a, *J* = 6,71 Hz, 2H), 0,54 (d a, *J* = 3,97 Hz, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 148 nM.

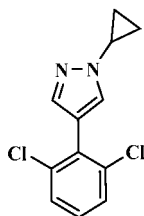
MÉTODO GENERAL D

20 EJEMPLO 12

Ácido (*E*)-2-(4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

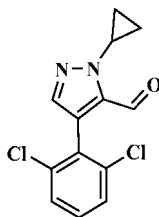


Etapla 1. 1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol



Una mezcla de ácido (2,6-diclorofenil)borónico (1,9 g, 10,1 mmol), 4-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol (1,7 g, 9,2 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,30 g, 0,34 mmol) y Na₂CO₃ (1,9 g, 18,4 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se desgasificó y después se calentó con irradiación con microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (1,4 g, 5,5 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite que se volvió sólido tras de un periodo de reposo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H), 3,68 (tt, *J* = 3,78, 7,36 Hz, 1H), 1,21 (dt, *J* = 1,10, 3,03 Hz, 2H), 1,07 (dd, *J* = 1,93, 7,15 Hz, 2H).

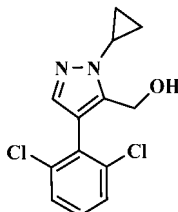
40 Etapla 2. 1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carbaldehído



A una solución a -78 °C de 1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (0,59 g, 2,3 mmol) en THF (4,6 ml) se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 1,2 ml, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos seguido

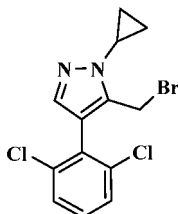
de la adición gota a gota de N,N-dimetilformamida (0,23 ml, 2,9 mmol) en THF (2,3 ml). La reacción se continuó a -78 °C durante 60 minutos más y se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-10 %/hexanos) para proporcionar 1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (0,22 g, 0,79 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 1H), 4,38 (tt, J = 3,82, 7,51 Hz, 1H), 1,27-1,44 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 2H).

Etapa 3. (1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol



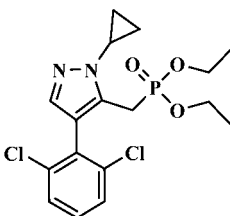
A una solución de 1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (0,22 g, 0,77 mmol) en THF (3,1 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutil aluminio (1,0 M en tolueno, 1,7 ml, 1,7 mmol), gota a gota a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 1 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar (1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (0,20 g, 0,71 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,41 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,59, 8,47 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,70 (tt, J = 3,85, 7,37 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,23-1,38 (m, 2H).

Etapa 4. 5-(Bromometil)-1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol



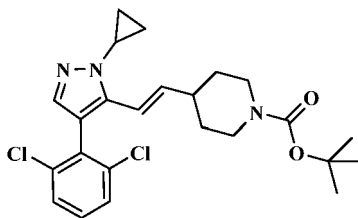
A una solución de (1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (0,13 g, 0,45 mmol) en diclorometano (1,8 ml) se añadió trifetilfosfina (0,30 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición en porciones de CBr₄ (0,38 g, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 2 h y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 5-(bromometil)-1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (0,12 g, 0,35 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,43 (m, 3H), 7,22-7,29 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,61 (tt, J = 3,74, 7,26 Hz, 1H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,13-1,22 (m, 2H).

Etapa 5. ((1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo



Una solución de 5-(bromometil)-1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol (121 mg, 0,35 mmol) y fosfito de trietilo (120 µl, 0,70 mmol) en dioxano (120 µl) se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. La reacción se calentó a 140 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar ((1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (160 mg, 0,35 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 7,70, 8,36 Hz, 1H), 3,77-3,98 (m, 4H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 1,27 (td, J = 1,71, 3,63 Hz, 2H), 1,12-1,20 (m, 6H), 1,10 (dd, J = 2,20, 7,26 Hz, 2H).

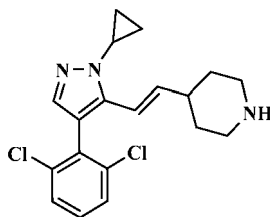
Etapa 6. (E)-4-(2-(1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ((1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (51 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 0,25 ml, 0,25 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27,0 mg, 0,13 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y, después de 30 minutos, se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar (*E*)-4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,09 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de una película. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 16,3, 0,7$ Hz, 1H), 5,48 (dd, $J = 16,1, 7,0$ Hz, 1H), 3,95 (s a, 3H), 3,42 (tt, $J = 7,3, 3,7$ Hz, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,68 (t a, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,12 (dtd, $J = 10,6, 7,1, 3,5$ Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,18 (m, 3H), 1,08-0,98 (m, 3H).

15

Etapa 7. (*E*)-4-(2-(1-Ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina



20 A una solución de (*E*)-4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (0,25 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,26 ml, 1,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío para dar (*E*)-4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional.

25 Ejemplo 12. Ácido (*E*)-2-(4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidin-1-il)-4-fluorobenzol-6-carboxílico

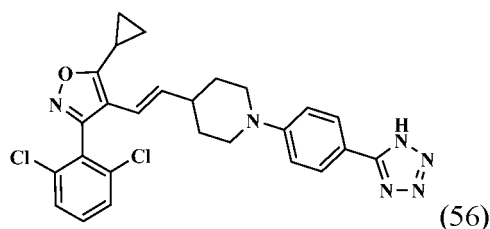
El compuesto del título se preparó como se describe en el Método General A1 para la preparación del Ejemplo 1 con la sustitución de (*E*)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-(2-(piperidin-4-il)vinil)isoxazol y 6-fluoronicotinato de metilo con (*E*)-4-(2-(1-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-5-il)vinil)piperidina y 2-bromo-4-fluorobenzol-6-carboxilato de etilo. EM (IEN) m/z : 557,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 7,58 (d a, $J = 11,60$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 16,48$ Hz, 1H), 5,51 (dd, $J = 7,02, 16,17$ Hz, 1H), 3,99 (d a, $J = 10,68$ Hz, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,26 (t a, $J = 11,60$ Hz, 2H), 2,41 (d a, $J = 7,63$ Hz, 1H), 1,72 (d a, $J = 11,60$ Hz, 2H), 1,26 (s a, 2H), 1,07 (s a, 2H), 0,99 (d, $J = 6,41$ Hz, 2H); HLE GAL-FXR $\text{CE}_{50} = 226$ nM.

35

MÉTODO GENERAL E

EJEMPLO 56

40 (*E*)-4-(2-(1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)piperidin-4-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol



(56)

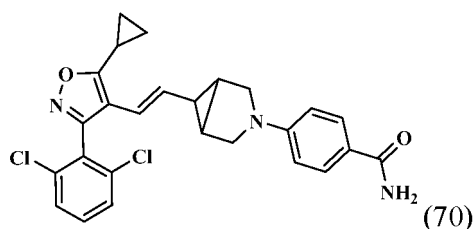
45 Una mezcla de (*E*)-4-(4-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)piperidin-1-il)benzonitrilo (33 mg, 0,071 mmol, Ejemplo 50), acetato de amonio (6,6 mg, 0,085 mmol) y azida de sodio (5,5 mg, 0,085 mmol) en DMF (0,47 ml)

en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 20 h. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: B al 10-80 % a lo largo de 19 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*E*)-4-(2-(1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-4-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (2,7 mg, 0,005 mmol, 7 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 507,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,03 (d a, *J* = 8,85 Hz, 2H), 6,17 (d, *J* = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,74 (d a, *J* = 13,12 Hz, 2H), 2,81 (t a, *J* = 11,44 Hz, 2H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,23 (s a, 1H), 1,62 (d a, *J* = 11,90 Hz, 2H), 1,12-1,24 (m, 4H), 1,03-1,11 (m, 2H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 3 nM.

MÉTODO GENERAL F

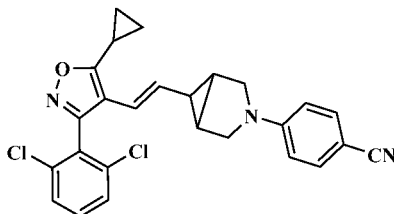
15 EJEMPLO 70

(*E*)-4-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzamida



20

Etapa 1. (*E*)-4-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzocnitrilo



25 Una suspensión de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (30 mg, 0,083 mmol), 4-bromobenzocnitrilo (35 mg, 0,19 mmol) y Cs₂CO₃ (75 mg, 0,23 mmol) en dioxano (0,9 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió entonces cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (RuPhos-Pd-G2) (7 mg, 9,0 µmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con diclorometano (3 ml). El filtrado se concentró al vacío a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar (*E*)-4-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzocnitrilo (30 mg 89 % de rendimiento) en forma de una espuma. EM (IEN) *m/z*: 461,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 6,56-6,41 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,39 (ddd, *J* = 9,7, 3,0, 1,4 Hz, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,68 (td, *J* = 3,1, 1,3 Hz, 2H), 1,36 (dt, *J* = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 1,32-1,04 (m, 4H).

Ejemplo 70. (*E*)-4-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzamida

40 Una solución de (*E*)-4-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzocnitrilo (34 mg, 0,074 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (6,6 mg, 0,096 mmol) y Na₂CO₃ (8,0 mg, 0,096 mmol) en etanol (0,7 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 80 °C en un vial cerrado herméticamente. Después de 3 h, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (14 mg), Na₂CO₃ (17 mg) y etanol (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h. El disolvente se evaporó, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-80 %/hexanos). El producto se purificó adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: B al 36-76 % a lo largo de 20 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*E*)-4-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzamida (3,1 mg, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)

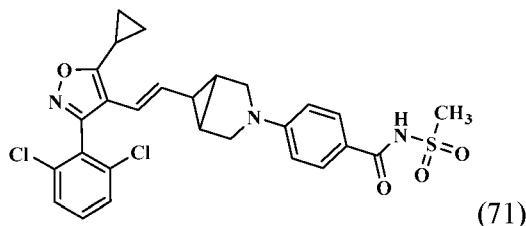
m/z : 480,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,12 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,20-3,18 (dos señales de protón se perdieron debido a la supresión de agua), 2,32 (td, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,36 (dt, *J* = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,23-1,01 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 377 nM.

5

MÉTODO GENERAL G

EJEMPLO 71

- 10 (E)-4-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

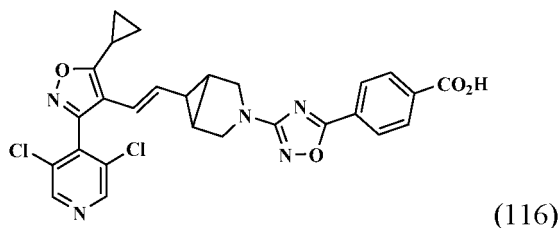


- 15 Una mezcla de ácido (E)-4-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoico (Ejemplo 47, 15 mg, 0,031 mmol) y CDI (15,2 mg, 0,093 mmol) en THF (500 μl) se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1 h. Se añadieron metanosulfonamida (11,9 mg, 0,12 mmol) y DBU (14,1 μl, 0,093 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Los disolventes se evaporaron y el producto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 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: B al 42-82 % a lo largo de 23 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (E)-4-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida (9,0 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 558,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,13 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,18 (dos señales de protón se perdieron debido a la supresión de agua), 2,44-2,25 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,37-1,24 (m, 1H), 1,24-0,99 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 83 nM.
- 20
- 25

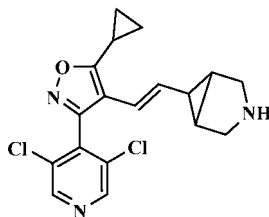
30 MÉTODO GENERAL H

EJEMPLO 116

- 35 Ácido (E)-4-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico

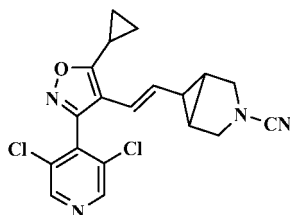


- 40 Etapa 1. (E)-4-(2-(3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el (E)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (Etapa 2 para el Ejemplo 8) con la sustitución de 2,6-diclorobenzaldehído con 3,5-dicloroisonicotinaldehído. EM (IEN) m/z : 362,0 [M+H]⁺.

Etapa 2. (*E*)-6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo

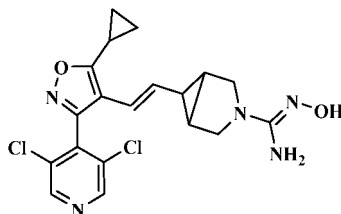


5

A una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (25,0 mg, 0,069 mmol) y carbonato de potasio (28,6 mg, 0,21 mmol) en H₂O (0,6 ml) se añadió una solución de bromuro cianico (8,0 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso (0,21 ml, 0,21 mmol, 1 M), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 8 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar (*E*)-6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo para dar el producto en forma de un sólido de espuma de color pardo ligero. EM (IEN) *m/z*: 387,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 2H), 6,06 (dd, *J* = 16,0, 0,7 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 16,0, 8,4 Hz, 1H), 3,52 (dt, *J* = 9,7, 1,7 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,08 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,45 (dt, *J* = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 1,31-1,08 (m, 4H).

15

Etapa 3. (*E*)-6-((*E*)-2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-N'-hidroxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboximidamida



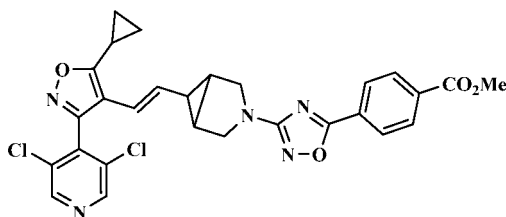
20

Una mezcla de (*E*)-6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (164 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (38,3 mg, 0,55 mmol) y acetato de sodio (34,7 mg, 0,42 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó, la mezcla de reacción se diluyó con agua (8 ml) y se filtró. El sólido recogido se secó al vacío para dar (*E*)-6-((*E*)-2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-N'-hidroxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboximidamida (168 mg, 0,40 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 420,1 [M+H]⁺.

25

Etapa 4. (*E*)-4-(3-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo

30



35

A una mezcla de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (9,0 mg, 0,050 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se añadió HOBT (7,6 mg, 0,050 mmol) y EDC (9,6 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió (*E*)-6-((*E*)-2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-N'-hidroxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboximidamida (20 mg, 0,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó, el sólido de color blanco resultante se recogió en EtOH (1,5 ml), y la mezcla resultante se calentó en un vial cerrado herméticamente a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-40 %/hexanos) para proporcionar (*E*)-4-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (15 mg, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 564,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 2H), 8,32-7,91 (m, 4H), 6,02 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,53 (dt, *J* = 10,3, 2,0 Hz, 2H), 2,09 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 4H).

45

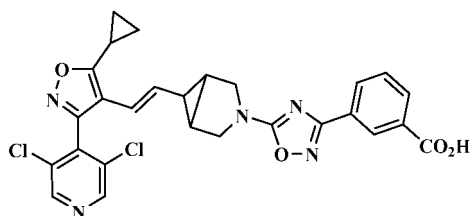
Ejemplo 116. Ácido (*E*)-4-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico

Una solución de (*E*)-4-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (17 mg, 0,030 mmol) en metanol (0,9 ml), THF (0,3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,12 ml, 0,120 mmol) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 65-100 % a lo largo de 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-4-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (7,1 mg, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z*: 550,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,13 (s, 4H), 6,16 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-0,95 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 862 nM.

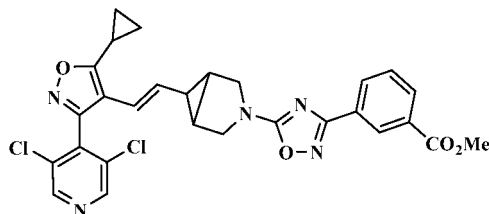
MÉTODO GENERAL I

EJEMPLO 133

20 Ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



25 Etapa 1. (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



30 A una mezcla de (*E*)-6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (Etapa 2 para el Ejemplo 116, 31 mg, 0,080 mmol), (*Z*)-3-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (23,3 mg, 0,12 mmol) en acetato de etilo (0,7 ml) se añadió lentamente solución de cloruro de cinc (0,24 ml, 0,12 mmol, 0,5 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se trató con éter (1,5 ml). La capa transparente de arriba se decantó y el material restante se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en dioxano (0,88 ml), y se añadió solución de ácido clorhídrico (0,040 ml, 0,16 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla se calentó en un vial cerrado herméticamente a 100 °C durante 1,5 h. El disolvente en exceso se evaporó y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (1 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para dar (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (20 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 564,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,16 (dt, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,09 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 4H).

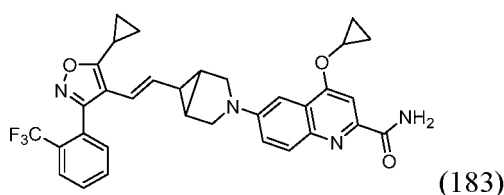
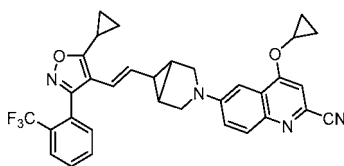
Ejemplo 133. Ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

50 Una solución de (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,036 mmol) en etanol (0,9 ml), THF (0,3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,14 ml, 0,14 mmol) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas

de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 65-100 % a lo largo de 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para dar ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (11,6 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z*: 550,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,44 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (ddt, *J* = 10,9, 7,8, 1,4 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,70 (dt, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 2H), 2,38 (tt, *J* = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,46 (dt, *J* = 8,7, 3,4 Hz, 1H), 1,26-1,01 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 1292 nM.

10 MÉTODO GENERAL J1

EJEMPLO 183

15 (*E*)-4-Ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxamida20 Etapa 1. (*E*)-4-Ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carbonitrilo

25 Una suspensión de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (25 mg, 0,069 mmol), 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolin-2-carbonitrilo (25 mg, 0,086 mmol) y C₅₂CO₃ (90 mg, 0,28 mmol) en dioxano (800 µl) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió entonces cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (RuPhos-Pd-G2) (8 mg, 10,3 µmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 105 °C durante 2 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con diclorometano (3 ml). El filtrado se concentró para dar un producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 50:50) para proporcionar (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carbonitrilo (35 mg, 0,062 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 4,04-3,83 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,46 (dt, *J* = 9,9, 1,8 Hz, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,38 (dt, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,05-0,89 (m, 4H); EM (IEN): *m/z* 569,3 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 183. (*E*)-4-Ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)-fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxamida

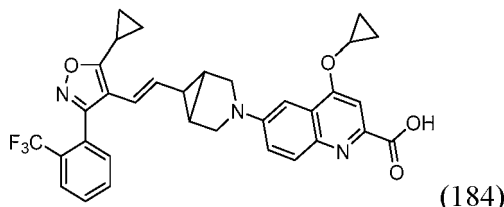
45 Una mezcla de (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carbonitrilo (35 mg, 0,062 mmol) en MeOH (1,5 ml) y solución de hidróxido de potasio acuoso 6 M (0,10 ml, 0,62 mmol) se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 40 min. El pH de la mezcla se llevó a 4 añadiendo HCl conc. acuoso. El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones (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 parada de 0 minutos de B al 50 %, B al 50-90 % a lo largo de 20 minutos, a continuación, una parada durante 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C) para proporcionar la (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxamida (6,0 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un polvo de color naranja. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87-7,62 (m, 4H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (sa, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 4,27-3,97 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,41-3,27 (m, 2H), 2,26 (td, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 2H), 0,97-0,90

(m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H); EM (IEN) m/z : 587,2 [M+H]⁺. HLE GAL-FXR CE₅₀ = 908 nM.

MÉTODO GENERAL J2

5 EJEMPLO 184

Ácido (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxílico



10

Una mezcla de (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxamida (7 mg, 0,012 mmol) en MeOH (1,1 ml) y solución de hidróxido de potasio acuoso 6 M (110 μ l, 0,660 mmol) se calentó a 130 °C en condiciones de microondas durante 1 h. El disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se añadieron 4 gotas de TFA. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 65-100 % a lo largo de 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-4-ciclopropoxi-6-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinolin-2-carboxílico (6,24 mg, 70,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja; EM (IEN) m/z : 588,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,80 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,24 (tt, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 1H), 1,28-0,79 (m, 8H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 50 nM.

15

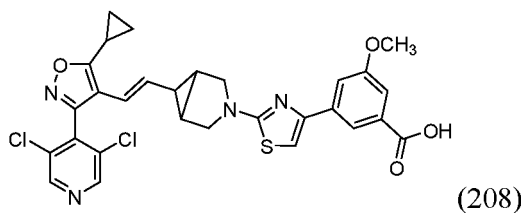
20

25

MÉTODO GENERAL K

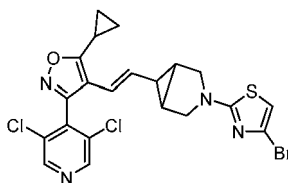
30 EJEMPLO 208

Ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoico



35

Etapa 1. (*E*)-4-(2-(3-(4-Bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



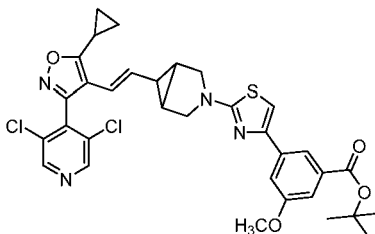
40

Una solución de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (23 mg, 0,063 mmol), 2,4-dibromotiazol (18 mg, 0,074 mmol) y Et₃N (0,027 ml, 0,190 mmol) en DMF (0,1 ml) se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. La capa se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. El filtrado se recogió y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 50:50) para proporcionar (*E*)-4-(2-(3-(4-bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (25 mg, 0,048 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de espuma de color amarillo. RMN ¹H

45

(400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,02 (dd, *J* = 15,9, 0,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,53 (ddd, *J* = 10,2, 2,7, 1,5 Hz, 2H), 2,09 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,34 (dt, *J* = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 523,0 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 2. (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo



- 10 Una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-(4-bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (25 mg, 0,048 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *tert*-butilo (19,13 mg, 0,057 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,337 mg, 2,86 μmol) y solución de trifosfato de potasio acuoso 2 M (0,072 ml, 0,143 mmol) en dioxano (0,8 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró la fracción filtrada al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 0:100) para proporcionar (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (25 mg, 0,038 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,63 (s, 2H), 7,98 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,64-3,38 (m, 2H), 2,09 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,41 (dt, *J* = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,21-1,06 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 651,2 [M+H]⁺.

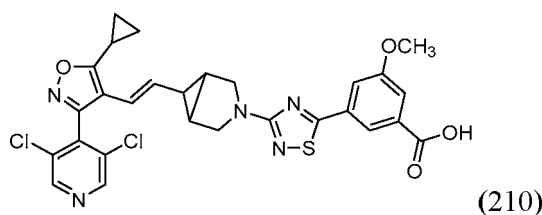
- 25 Ejemplo 208. Ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoico

- Una mezcla de (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (25 mg, 0,038 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 30-100 % en 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-4-il)-5-metoxibenzoico (17,11 mg, 0,023 mmol, 59,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 595,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,73 (s, 2H), 7,98 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,76 (dt, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 2H), 2,28 (tt, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,47 (dt, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 1,29-1,05 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 247 nM.

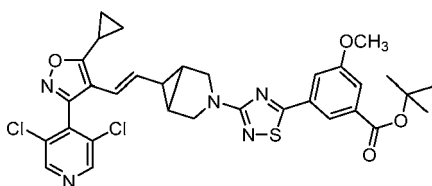
40 MÉTODO GENERAL L

EJEMPLO 210

- 45 Ácido (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoico



- 50 Etapa 1. (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo



Una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (15 mg, 0,041 mmol), 3-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (17,59 mg, 0,054 mmol) y Et₃N (0,017 ml, 0,124 mmol) en DMF (0,1 ml) se calentó a 105 °C durante 6 h. El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 30: 70) para proporcionar (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (17 mg, 0,026 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de espuma. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 2H), 8,01 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (dt, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 2H), 2,10 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 11H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 652,2 [M+H]⁺.

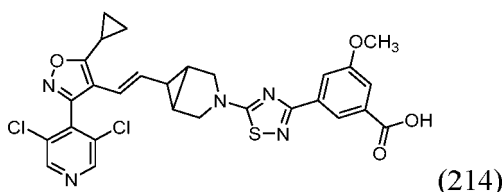
Ejemplo 210. Ácido (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoico

Una mezcla de (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (15 mg, 0,023 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 45-100 % en 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-3-(3-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-metoxibenzoico (8,65 mg, 0,012 mmol, 50,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: EM (IEN) *m/z*: 596,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,74 (s, 2H), 8,10 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (dt, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 2H), 2,28 (tt, *J* = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,27 - 1,09 (m, 4H). HLE GAL-FXR CE₅₀ = 670 nM.

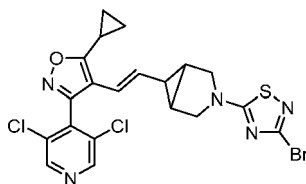
30 MÉTODO GENERAL M

EJEMPLO 214

Ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico

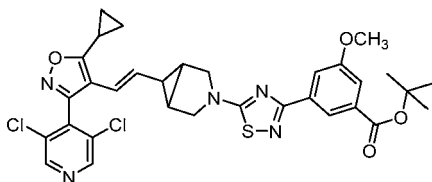


Etapa 1. (*E*)-4-(2-(3-(3-Bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (15 mg, 0,041 mmol), 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (9 mg, 0,045 mmol) y Et₃N (8,66 µl, 0,062 mmol) en THF (0,5 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 30: 70) para proporcionar (*E*)-4-(2-(3-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (17 mg, 0,032 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de espuma de color amarillo: EM (IEN): *m/z* 524,0 [M+H]⁺.

Etapa 2. (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo



5

Una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (17 mg, 0,032 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *tert*-butilo (12,98 mg, 0,039 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,586 mg, 1,942 μmol) y solución de trifosfato de potasio acuoso 2 M (0,049 ml, 0,097 mmol) en dioxano (0,8 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró la fracción filtrada al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 10: 90) para proporcionar (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (17 mg, 0,026 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 8,37 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 5,20 (dd, *J* = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81-3,58 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H).

20

Ejemplo 214. Ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico

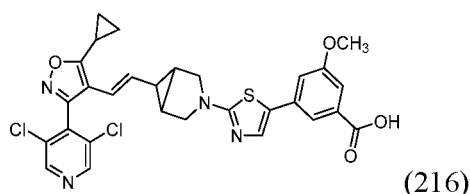
Una mezcla de (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (17 mg, 0,026 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 45-100 % en 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-3-(5-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-metoxibenzoico (5,4 mg, 7,2 μmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 596,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,25 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81-3,51 (m, 4H), 2,46-2,28 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,44 (dt, *J* = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 1,23-1,02 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 107 nM.

35

MÉTODO GENERAL N

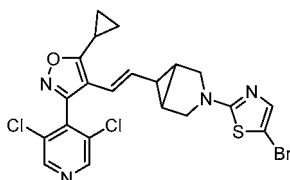
EJEMPLO 216

40 Ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoico



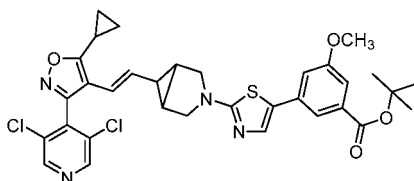
(216)

45 Etapa 1. (*E*)-4-(2-(3-(5-bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol



Una solución de (*E*)-4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (23 mg, 0,063 mmol), 2,5-dibromotiazol (18 mg, 0,074 mmol) y Et₃N (0,027 ml, 0,19 mmol) en DMF (0,1 ml) se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 50:50) para proporcionar (*E*)-4-(2-(3-(5-bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (23 mg, 0,044 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,02 (dd, *J* = 16,0, 1,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, *J* = 10,1, 2,7, 1,4 Hz, 2H), 2,08 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,36 (dt, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 523,0 [M+H]⁺.

Etapa 2. (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-Ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo



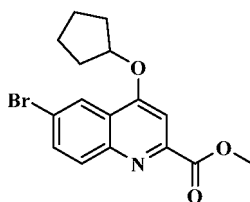
Una mezcla de (*E*)-4-(2-(3-(5-bromotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol (23 mg, 0,044 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *tert*-butilo (17,60 mg, 0,053 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,150 mg, 2,63 μmol) y solución de trifosfato de potasio acuoso 2 M (0,061 ml, 0,122 mmol) en dioxano (0,8 ml) se calentó a 100 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró la fracción filtrada al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, de 100:0 a 20:80) para proporcionar (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (25 mg, 0,038 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,63 (s, 2H), 7,61 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,09 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 651,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 216. Ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoico

Una mezcla de (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo (25 mg, 0,038 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % en 10 minutos, a continuación, una parada durante 5 minutos de B al 100 %; Flujo: 40 ml/min) para proporcionar ácido (*E*)-3-(2-(6-(2-(5-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-il)vinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)tiazol-5-il)-5-metoxibenzoico (7,0 mg, 9,4 μmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 595,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,16 (tt, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,38 (dt, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 1,17-0,87 (m, 4H); HLE GAL-FXR CE₅₀ = 202 nM.

45 INTERMEDIOS

6-Bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo

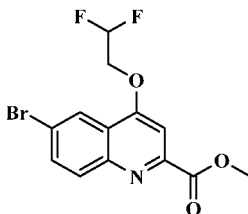


6-Bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,71 mmol), yodociclopentano (0,25 ml, 2,13 mmol) y carbonato de potasio (300 mg, 2,13 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentaron a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ para proporcionar 6-

bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo (211 mg, 85 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 352,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,15 (dt, $J = 5,6, 3,0$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H).

5

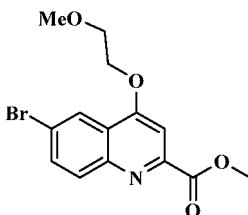
6-Bromo-4-(2,2-difluoroetoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



10 El 6-bromo-4-(2,2-difluoroetoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de yodociclopentano con 1,1-difluoro-2-yodoetano (60 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 345,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22-8,36 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 9,02$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 2,20, 9,02$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,00-6,48 (m, 1H), 4,43 (dt, $J = 3,96, 12,76$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H).

15

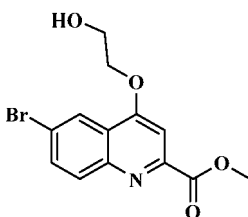
6-Bromo-4-(2-metoxietoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



20 El 6-bromo-4-(2-metoxietoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de yodociclopentano con 1-bromo-2-metoxietano (79 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 340,08 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,54 (s, 3H).

25

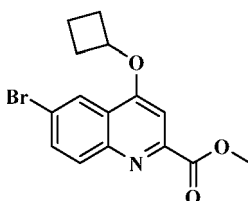
6-Bromo-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



30 El 6-bromo-4-(2-hidroxietoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de yodociclopentano con 2-bromoetan-1-ol (88 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 326,08 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,84 (m, 2H).

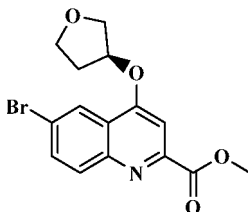
35

6-Bromo-4-ciclobutoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



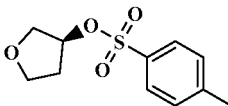
El 6-bromo-4-(ciclobutoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de yodociclopentano con bromociclobutano (54 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 336,08 $[M+H]^+$; EM (IEN) m/z : 336,08 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,44 (d a, $J = 9,1$ Hz, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H).

(*R*)-6-Bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



10

Etapa 1. 4-Metilbencenosulfonato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

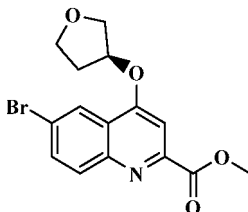


15 A una mezcla de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol (1 g, 11,35 mmol) y piridina (1,8 ml, 22,7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,3 g, 17,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua, entonces HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar 4-

20 metilbencenosulfonato de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo (1,9 g, 69 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN): m/z 243,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,14 (tt, $J = 4,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,99-3,75 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H).

25

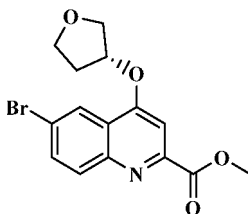
Etapa 2. (*R*)-6-Bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-4-(ciclopentiloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de yodociclopentano con 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo (190 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 352,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,14-3,95 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,56-2,17 (m, 2H).

35

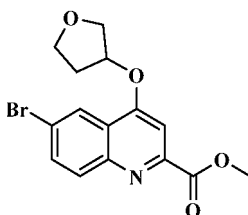
(*S*)-6-Bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (*R*)-6-bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol con (*R*)-tetrahidrofurano-3-ol. EM (IEN) m/z : 352,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,32-5,25 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 4,13-3,93 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,52-2,22 (m, 2H).

40

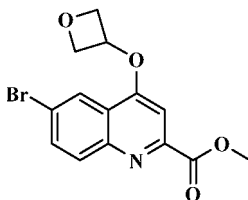
(±) Metil-6-bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (*R*)-6-bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinolin-2-carboxilato de metilo con la sustitución de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol con (±)-tetrahidrofurano-3-ol. EM (IEN) m/z : 352,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,52-2,25 (m, 2H).

10

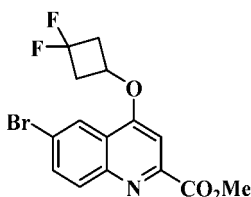
6-Bromo-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



15 Una mezcla de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (0,44 g, 1,6 mmol), 3-yodooxetano (0,53 g, 2,9 mmol) y K_2CO_3 (0,64 g, 4,7 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 85 °C en un vial cerrado herméticamente durante 6 h. Se añadió otra porción de 3-yodooxetano (0,20 g, 1,1 mmol) y K_2CO_3 (0,1 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C en un vial cerrado herméticamente durante otras 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-4-(oxetan-3-iloxi)quinolin-2-carboxilato de metilo (0,29 g, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 340,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,54 (tt, $J = 6,0, 4,9$ Hz, 1H), 5,15 (ddd, $J = 7,2, 6,0, 1,0$ Hz, 2H), 4,90 (ddd, $J = 7,6, 5,0, 1,0$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H).

25

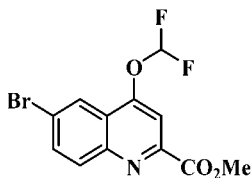
6-Bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo



30 Una mezcla de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (0,30 g, 1,1 mmol), 3-bromo-1,1-difluorociclobutano (0,25 g, 1,4 mmol) y carbonato de potasio (0,37 g, 2,7 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó y se filtró con acetato de etilo (80 ml) y se lavó posteriormente con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 20-60 %/hexanos) para dar 6-bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 372,1 $[M+H]^+$.

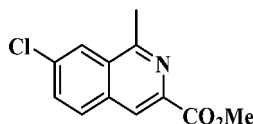
40

6-Bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo

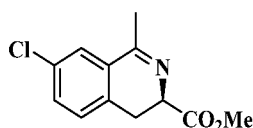


A una suspensión agitada de Cs_2CO_3 (0,98 g, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (0,28 g, 1,0 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0,46 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua (25 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con agua (2 x 5 ml). Después de secar al vacío durante una noche, se obtuvo 6-bromo-4-(difluorometoxi)quinolin-2-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,81 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 333,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

7-Cloro-1-metilisoquinolin-3-carboxilato de metilo

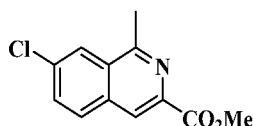


Etapa 1. (R)-7-Cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



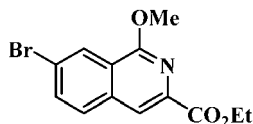
A una solución de (R)-2-acetamido-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo (0,61 g, 2,37 mmol) en diclorometano (15,8 ml) a 0°C se añadió dicloruro de oxalilo (1,42 ml, 2,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de hierro (III) (0,46 g, 2,8 mmol) en porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 h, se filtró a través de una capa de SiO_2 y se concentró al vacío. El residuo oleoso se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc al 0-60 %/hexanos) para dar (R)-7-cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (0,62 g, 2,0 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z : 238,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa 2. 7-Cloro-1-metilisoquinolin-3-carboxilato de metilo

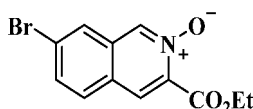


Una mezcla de (R)-7-cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (0,60 g, 1,9 mmol) y Pd al 10 %-C (0,62 g, 0,58 mmol) en DCE (4,9 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de sólidos de SiO_2 y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (EtOAc 0-50 %/hexanos) para dar 7-cloro-1-metilisoquinolin-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,47 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 236,0 $(\text{M}+\text{H})^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,98, 8,80$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

7-Bromo-1-metoxiisoquinolin-3-carboxilato de etilo



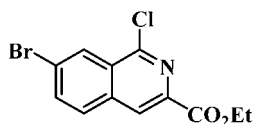
Etapa 1. 2-Óxido de 7-bromo-3-(etoxicarbonil)isoquinolina



A una solución de 7-bromoisquinolin-3-carboxilato de etilo (0,46 g, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (0,55 g, 2,4 mmol) en una porción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío a sequedad. El residuo se

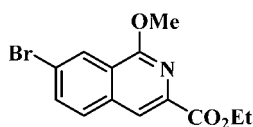
cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 60-95 %/hexanos) para dar 2-óxido de 7-bromo-3-(etoxicarbonil)isoquinolina (0,34 g, 1,1 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 297,9 (M+H)⁺.

5 Etapa 2. 7-Bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato de etilo



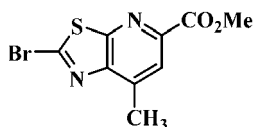
10 Una mezcla de 2-óxido de 7-bromo-3-(etoxicarbonil)isoquinolina (0,19 g, 0,64 mmol) y tricloruro de fosforilo (4,0 ml, 42,9 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna Axia 5u C18 21,2 x 100. Disolvente A: H₂O al 90 %-ACN al 10 %-TFA al 0,1 %; Disolvente B: ACN al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %. gradiente lineal de 16 minutos de B al 32-100 % en A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se concentraron al vacío y se extrajeron con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 7-bromo-4-cloroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (61 mg, 0,19 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 313,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,42 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 Etapa 3. 7-Bromo-1-metoxiisoquinolin-3-carboxilato de etilo



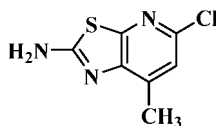
25 A una suspensión de 7-bromo-1-cloroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,43 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió metóxido de sodio en MeOH (0,32 ml, 1,7 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metóxido de sodio adicional en MeOH (0,32 ml, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 8-25 %/hexanos) para dar 7-bromo-1-metoxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,27 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 295,9 [M+H]⁺.

2-Bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



35

Etapa 1. 5-Cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

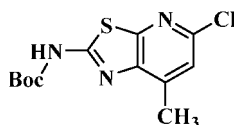


40

A una mezcla de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-amina (0,50 g, 2,8 mmol) y tiocianato de potasio (0,82 g, 8,5 mmol) en etanol (7,5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (10,0 ml, 330 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a 100 °C durante 44 h. Se añadió tiocianato de potasio adicional (0,82 g, 8,5 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 31 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a sequedad. Se añadió NaOH acuoso 1 N (10 ml) al residuo seguido de K₂CO₃ sólido hasta que la mezcla se volvió básica (pH = 9-10). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (MeOH al 0-6 %/DCM) para dar 5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,33 g, 1,7 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 199,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

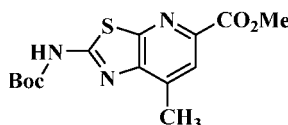
50

Etapa 2. (5-Cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



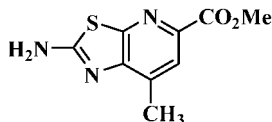
5 A una suspensión de 5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,33 g, 1,65 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,54 g, 2,5 mmol) en diclorometano (2 ml), seguido de DMAP (0,030 g, 0,25 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 1 h dando una solución homogénea. La solución se diluyó con diclorometano (120 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 5-35 %/hexanos) para dar
10 (5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,3 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige.

Etapa 3. 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



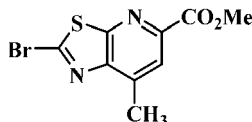
15 Una mezcla de (5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,3 mmol), metanol (15 ml, 1,3 mmol), 1,3-bis(difenilfosfanil)propano (0,067 g, 0,16 mmol), acetato de paladio (II) (0,036 g, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (0,30 g, 2,2 mmol) se calentó bajo CO (50 psi [344,7 kPa]) en una botella de presión a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró la fracción filtrada al vacío a sequedad. Se añadió agua (15 ml) al residuo, y el sólido de color beige resultante se recogió por filtración por succión. El sólido se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 10-50 %/hexanos) para dar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,86 mmol, 64 % de rendimiento) en
20 forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z*: 324,0 [M+H]⁺.

Etapa 4. 2-Amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



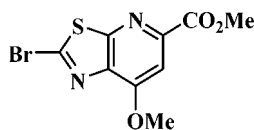
30 A una suspensión de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,86 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0 °C se añadió TFA (6 ml, 78 mmol) a lo largo de 2 min. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró al vacío a sequedad. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) al residuo y el precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para dar 2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,16 g, 0,73 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z*:
35 223,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 5. 2-Bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

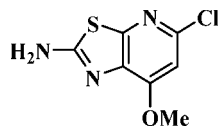


40 A una mezcla de bromuro de cobre (II) (0,20 g, 0,90 mmol) en acetonitrilo (7 ml) a 0 °C se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,15 ml, 1,3 mmol) gota a gota, seguido de 2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,16 g, 0,72 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 20-80 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar 2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (74 mg, 0,26 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. (IEN) *m/z*: 286,8 [M+H]⁺.

50 2-Bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



Etapa 1. 5-Cloro-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

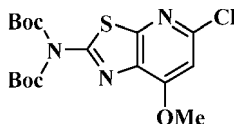


5

A una mezcla de 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina (0,50 g, 3,1 mmol) e isotiocianato de potasio (0,61 g, 6,3 mmol) en ácido acético (5 ml) a temperatura ambiente se añadió bromo (0,18 ml, 3,4 mmol) en ácido acético (2 ml) a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se añadieran isotiocianato de potasio (0,61 g, 6,3 mmol) y ácido acético (1 ml) adicionales. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 h. El material insoluble se recogió por filtración por succión y la torta de filtro se suspendió en agua (100 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido se recogió por filtración por succión y se secó al vacío a 50 °C para dar 5-cloro-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,70 g, 3,1 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 215,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (s a, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

15

Etapa 2. 5-Cloro-2-bis(Boc)amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

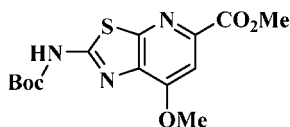


20

A una suspensión de 5-cloro-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,70 g, 3,1 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,0 g, 9,4 mmol) en diclorometano (5 ml), seguido de DMAP (0,076 g, 0,62 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 10-30 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar 5-cloro-2-bis(Boc)amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (0,54 g, 1,3 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 416,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,55 (s, 18H).

25

30

Etapa 3. 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

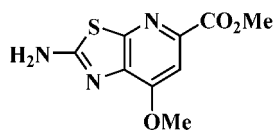
35

Una mezcla de 5-cloro-2-bis(Boc)amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (0,54 g, 1,3 mmol), metanol (11 ml, 1,3 mmol), 1,3-bis(difenilfosfanil)propano (0,080 g, 0,20 mmol), acetato de paladio (II) (0,044 g, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (0,32 g, 2,3 mmol) en DMF (3,5 ml) se calentó bajo CO (50 psi [344,7 kPa]) en una botella de presión a 90 °C durante 7 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se filtró a través de Celite y se concentró al vacío a sequedad. Se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 30-80 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,58 mmol, 44 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 340,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

40

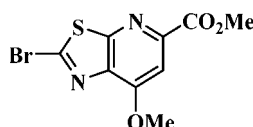
45

Etapa 4. 2-Amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



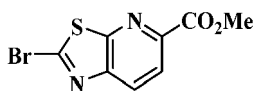
5 A una suspensión de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,26 g, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió TFA (5 ml, 65 mmol) a lo largo de 2 min. La solución resultante se agitó durante 1,5 h y después se concentró al vacío a sequedad. Se añadió solución de NaHCO₃ saturada (10 ml) al residuo. El sólido resultante se recogió y se secó a 50 °C al vacío para dar 2-amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,160 g, 0,669 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z*: 240,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

10 Etapa 5. 2-Bromo-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

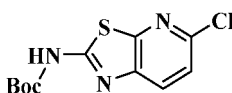


15 A una mezcla de bromuro de cobre (II) (0,18 g, 0,82 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,16 ml, 1,3 mmol) gota a gota, seguido de 2-amino-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,16 g, 0,66 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces a temperatura ambiente durante 4 h. El material insoluble de color amarillo se recogió como el primer cultivo de producto (0,17 g) por filtración por succión. El filtrado se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de carga de sólidos de Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 10-40 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar un segundo cultivo de 2-bromo-7-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (67 mg) en forma de un sólido de color pálido. EM (IEN) *m/z*: 302,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

25 2-Bromotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

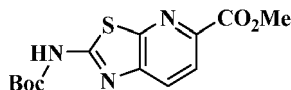


Etapa 1. (5-Clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



30 A una suspensión de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,53 g, 2,8 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,93 g, 4,3 mmol) seguido de DMAP (0,069 g, 0,57 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y después se concentró al vacío a sequedad. Se añadió hexano (10 ml) al residuo y el sólido resultante se recogió por filtración por succión para dar (5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,58 g, 2,0 mmol, 71 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco.

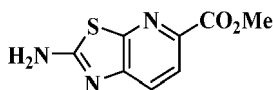
Etapa 2. 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



40 Una mezcla de (5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 1,0 mmol), 1,3-bis(difenilfosfanil)propano (0,052 g, 0,13 mmol), acetato de paladio (II) (0,028 g, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (0,23 g, 1,7 mmol) en metanol (5 ml) y DMF (2,5 ml) se calentó bajo CO (48 psi [330,9 kPa]) en una botella de presión a 85 °C durante 7,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró la fracción filtrada al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se separó y el producto deseado cristalizó a partir de la capa acuosa. El sólido se recogió por filtración por succión para dar un primer cultivo de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (126 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (etil EtOAc al 20-80 %/hexanos,

columna de 40 g de Isco) para dar un segundo cultivo de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiазоло[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (0,090 g, 28 %). EM (IEN) m/z : 310,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,29-8,00 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

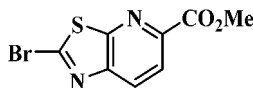
5 Etapa 3. 2-Aminotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



10 A una suspensión de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiазоло[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (0,212 g, 0,685 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol) a lo largo de 2 min. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío a sequedad. Se añadió solución de NaHCO₃ saturada (7 ml) al residuo y el sólido resultante se recogió por filtración por succión y se secó al vacío a 50 °C para dar 2-aminotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (0,128 g, 0,612 mmol, 89 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 209,9 [M+H]⁺.

15

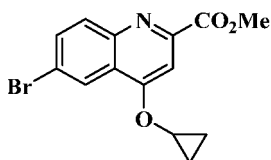
Etapa 4. 2-Bromotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



20 A bromuro de cobre (II) (0,17 g, 0,76 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,13 ml, 1,1 mmol) seguido de 2-aminotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (128 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron bromuro de cobre (II) (0,17 g, 0,76 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,13 ml, 1,1 mmol) adicionales, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una tercera porción de nitrito de *tert*-butilo (0,065 ml, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió otra porción de nitrito de *tert*-butilo (0,060 ml, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 20-80 %/hexanos, columna de 40 g de Isco) para dar 2-bromotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0,33 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) m/z : 272,8 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

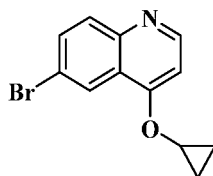
30

6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



35

Etapa 1. 6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolina

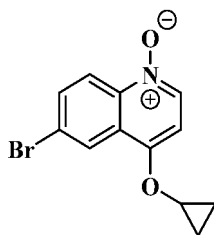


40 A 6-bromoquinolin-4-ol (0,63 g, 2,8 mmol), KI (0,23 g, 1,4 mmol) y Cs₂CO₃ (1,6 g, 5,0 mmol) en DMF (7,0 ml) se añadió bromociclopropano (0,42 ml, 5,6 mmol), el matraz de reacción se cerró herméticamente y se calentó con irradiación con microondas a 180 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml), los extractos se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, carga de sólidos, EtOAc al 0-60 %/hexanos) para dar 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolina (0,31 g, 1,2 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 264,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 5,06 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,31, 8,91 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 5,06 Hz, 1H), 3,94-3,99 (m, 1H), 0,91-0,97 (m, 4H).

45

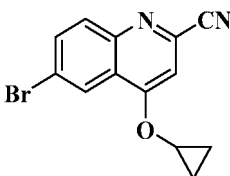
Etapa 2. 1-Óxido de 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolina

50



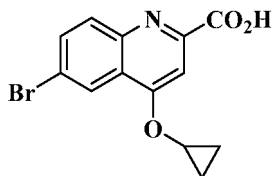
5 A 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolona (0,31 g, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,47 g, 2,1 mmol), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración por succión y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, MeOH al 0-10 %/ CH_2Cl_2) para dar 1-óxido de 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolona (0,32 g, 1,2 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 280,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57-8,64 (m, 1H), 8,41-8,50 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 1,98$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,20, 9,24$ Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 0,92-0,99 (m, 4H).

10 Etapa 3. 6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carbonitrilo



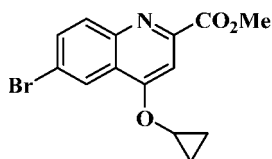
15 Una solución de 1-óxido de 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolona (0,32 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (2,2 ml) se añadió a una solución de KCN (0,15 g, 2,3 mmol) en MeOH (1,1 ml), se agitó durante 15 min, seguido de la adición gota a gota de cloruro de benzoílo (0,27 ml, 2,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, y el sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, carga de sólidos, EtOAc al 0-20 %/hexanos) para dar 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carbonitrilo (0,27 g, 0,93 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 289,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (500 MHz, Cloroforno- d) δ 8,29 (d, $J = 1,93$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,20, 9,08$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 1,01-1,05 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 1,79, 3,16$ Hz, 2H).

25 Etapa 4. Ácido 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carboxílico



30 Se añadió KOH (6 M) (0,85 m, 5,1 mmol) a 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carbonitrilo (0,3 g, 1,0 mmol) en 2-propanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). El producto de la precipitación, ácido 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carboxílico (0,26 g, 0,83 mmol, 81 % de rendimiento), se recogió en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 308,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,19-8,23 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,06, 8,94$ Hz, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 0,99 (d a, $J = 6,05$ Hz, 2H), 0,91 (s a, 2H).

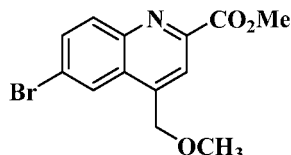
35 Etapa 5. 6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carboxilato de metilo



40 A ácido 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolín-2-carboxílico (0,36 g, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (0,32 g, 2,3 mmol) en DMF (7 ml) se añadió yodometano (1,8 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato de metilo (252 mg, 0,782 mmol, 67,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 322,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,20, 9,08$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02-4,06 (m, 1H), 0,98 (s, 2H), 0,94 (s a, 2H).

6-Bromo-4-(metoximetil)quinolin-2-carboxilato de metilo



Etapa 1. 6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



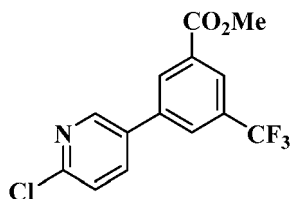
A una mezcla de 6-bromoquinolin-2-carboxilato de metilo (0,52 g, 2,0 mmol), heptahidrato de sulfato de hierro (II) (0,16 g, 0,59 mmol) e hierro (0,11 g, 2,0 mmol) en MeOH (3 ml) y H_2O (2 ml) a 0 °C se añadió H_2SO_4 (0,10 ml, 2,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de H_2O_2 (50 %) (0,40 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con NH_4OH y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-4-(hidroximetil)quinolin-2-carboxilato de metilo (0,29 g, 0,97 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 296,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30-8,35 (m, 1H), 8,19 (dd, $J = 3,19, 5,39$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 2,09, 9,13$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,09 (s, 3H).

Etapa 2. 6-Bromo-4-ciclopropoxiquinolin-2-carboxilato de metilo



A 6-bromo-4-(hidroximetil)quinolin-2-carboxilato de metilo (0,29 g, 0,97 mmol) en DMF (6,4 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral) (0,08 g, 1,9 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de yodometano (0,18 ml, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g gel de sílice, EtOAc al 0-30 %/hexanos) para dar 6-bromo-4-(metoximetil)quinolin-2-carboxilato de metilo (71 mg, 0,23 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z : 310,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25-8,27 (m, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H), 7,86 (dd, $J = 2,20, 9,02$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 0,88$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

3-(6-Cloropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

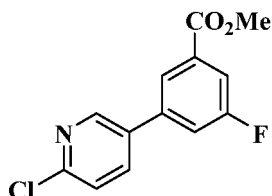


A una mezcla de ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (0,14 g, 0,89 mmol), 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,24 g, 0,85 mmol) y fosfato de potasio tribásico (solución acuosa 2 M) (0,85 ml, 1,7 mmol) en dioxano (3,5 ml) se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (41,5 mg, 0,051 mmol), la reacción se desgasificó y se calentó a 75 °C durante una noche. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g gel

de sílice, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,22 g, 0,70 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 316,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,48, 8,25$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

5

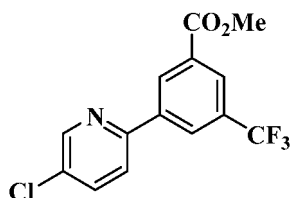
3-(6-Cloropiridin-3-il)-5-fluorobenzoato de metilo



- 10 Se preparó 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluorobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo con la sustitución de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo con 3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (76 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 265,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,04 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

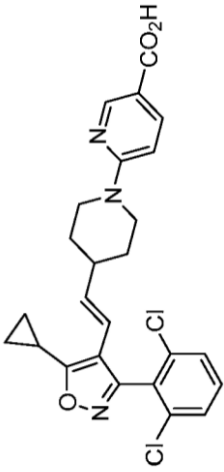
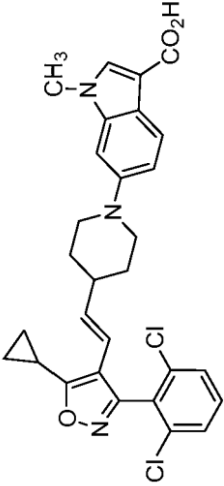
15

3-(5-Cloropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

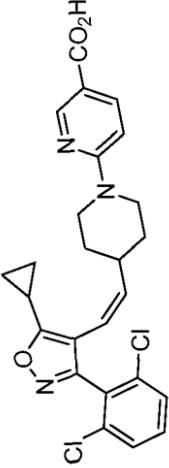
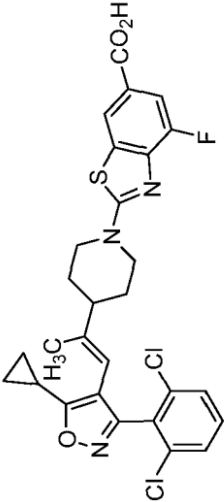


- 20 Se preparó 3-(5-cloropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo con la sustitución de ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico con ácido (5-cloropiridin-2-il)borónico (11 % de rendimiento). EM (IEN) m/z : 315,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8,79 (s, 1H), 8,69 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 4,03-3,99 (m, 3H).

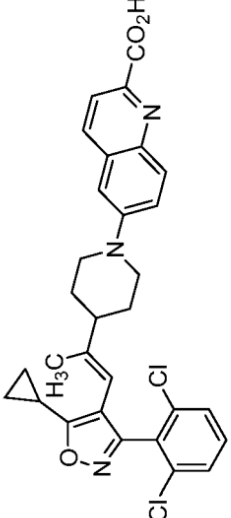
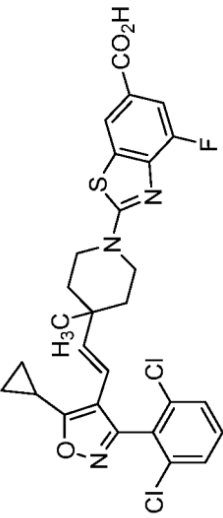
Tabla 1

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
1		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 14; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 2,33 (dc, <i>J</i> = 4,3, 5,0, 8,5 Hz, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 1,23-0,99 (m, 6H).</p>	A1
2		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 536,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 5; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,84-7,76 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,1, 9,1 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 2H), 6,20 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, <i>J</i> = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 2,68 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 2,37 (c, <i>J</i> = 3,4, 5,5 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,67 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 1,39-0,97 (m, 6H).</p>	A2

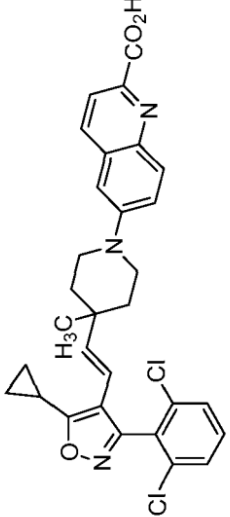
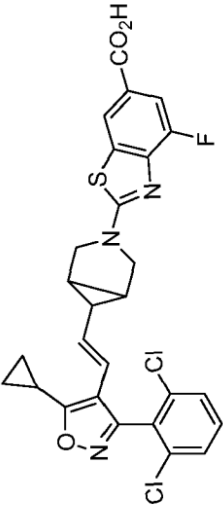
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
3		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 107; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,3, 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,76 (c, J = 9,3, 11,8 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,09 (td, J = 5,6, 9,9, 11,2 Hz, 1H), 1,28-1,00 (m, 8H).</p>	A1
4		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>- 572,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 2055; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24-8,06 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,08 (d a, J = 10,6 Hz, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,70 (d a, J = 12,6 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H).</p>	A1

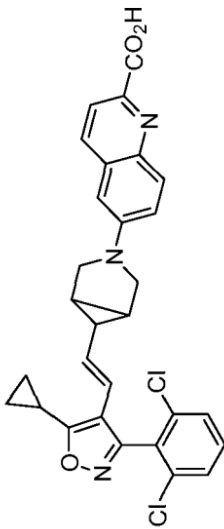
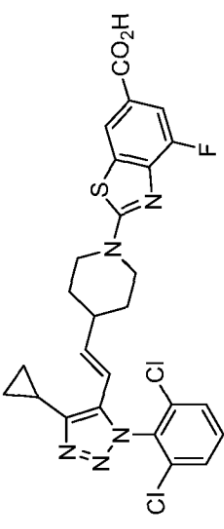
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
5		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 548,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1250; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,66-7,48 (m, 5H), 7,25-6,93 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,36-4,14 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 2,56 (s a, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H), 1,11 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 1,03 (d a, J = 1,3 Hz, 2H).</p>	A2
6		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 572,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 536; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,19-1,14 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 3,1 Hz, 2H), 0,97 (s, 3H).</p>	A1

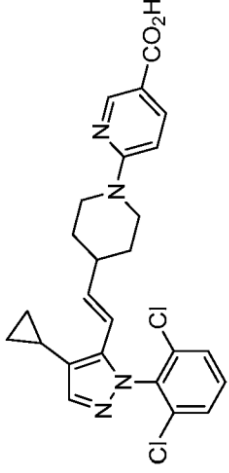
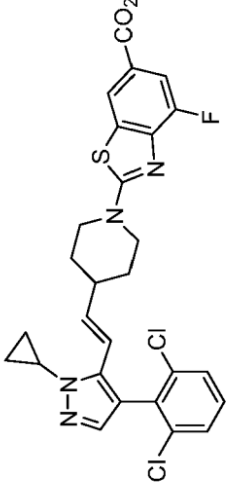
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
7		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 548,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 227; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,65 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,15 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 6,30-6,29 (m, 1H), 6,26 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,94 (t a, J = 8,9 Hz, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 1,16 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 2,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 3H).</p>	A2
8		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 556,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 120; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 16,2, 8,8 Hz, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 2H).</p>	A1

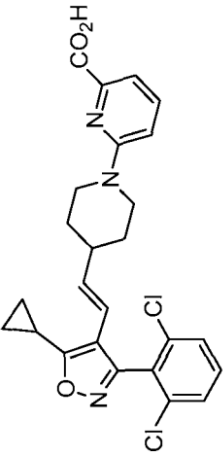
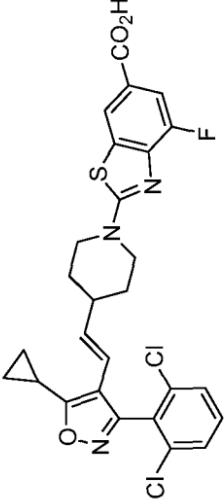
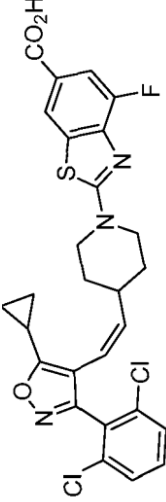
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
9		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 531,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 39; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,16 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,69 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,16 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).</p>	A2
10		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 558,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 64; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,69 (d a, <i>J</i> = 7,63 Hz, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 16,17 Hz, 1H), 5,96 - 6,03 (m, 1H), 4,00 (d a, <i>J</i> = 10,07 Hz, 1H), 3,22 (t a, <i>J</i> = 11,90 Hz, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,71 (d a, <i>J</i> = 11,29 Hz, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,01 (d a, <i>J</i> = 5,80 Hz, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A1

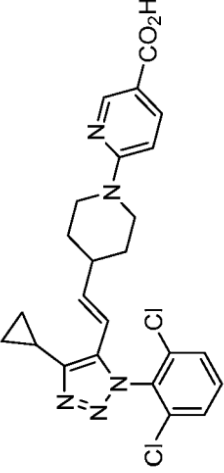
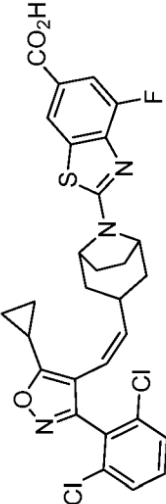
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nm) y RMN	Método
11		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 482,8 [M+H]⁺; CE₅₀ = 148; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50-8,58 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,56 (d a, J = 8,24 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 5,94 - 6,03 (m, 1H), 5,90 (d a, J = 7,02 Hz, 1H), 4,30 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 4,23 (d a, J = 1,02 Hz, 1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 1,72 (s a, 1H), 1,59 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 1,12 (d a, J = 9,46 Hz, 2H), 0,85 (d a, J = 6,71 Hz, 2H), 0,54 (d a, J = 3,97 Hz, 2H).</p>	A1
12		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 557,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 226; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,58 (d a, J = 11,60 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,54 (d, J = 16,48 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 7,02, 16,17 Hz, 1H), 3,99 (d a, J = 10,68 Hz, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,26 (t a, J = 11,60 Hz, 2H), 2,41 (d a, J = 7,63 Hz, 1H), 1,72 (d a, J = 11,60 Hz, 2H), 1,26 (s a, 2H), 1,07 (s a, 2H), 0,99 (d, J = 6,41 Hz, 2H).</p>	A1

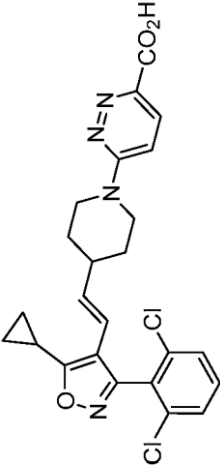
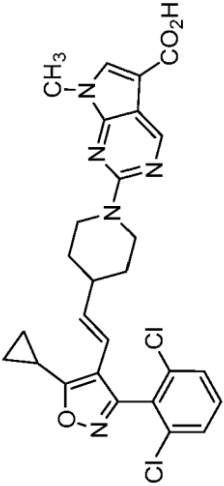
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
13		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 206; RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74-7,51 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 7,0, 16,4 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,26 (s a, 1H), 1,60 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,24-1,00 (m, 6H).</p>	A1
14		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 558,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 11; Ratón <i>in vivo</i> (30 mg/kg, a las 6 h): Cyp7a1 = -96 %, Fgf15 = +10%; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,19 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,24 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,36 (td, J = 4,4, 8,6 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,35-1,01 (m, 6H).</p>	A1
15		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 558,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 130; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 5,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,59 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,01 (s a, 2H), 3,10 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 4H), 1,22-1,08 (m, 4H).</p>	A1

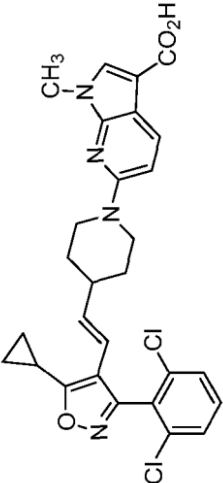
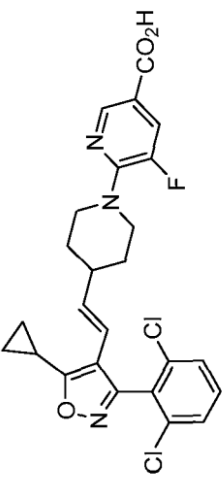
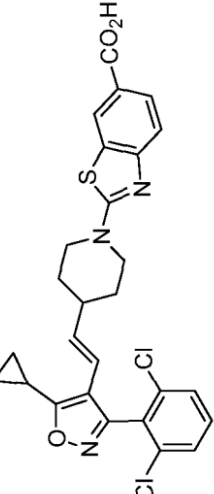
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
16		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 109; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,67 (t a, J = 8,09 Hz, 1H), 6,79 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 6,09 (d a, J = 16,48 Hz, 1H), 5,94 (dd a, J = 6,87, 16,02 Hz, 1H), 4,30 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 2,92 (t a, J = 12,21 Hz, 2H), 2,02 (d a, J = 3,97 Hz, 1H), 1,63 (d a, J = 12,21 Hz, 2H), 1,14 (d a, J = 10,38 Hz, 2H), 0,96-1,04 (m, 3H), 0,88 (d a, J = 2,75 Hz, 2H).</p>	A1
17		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 584,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 243; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61- 7,54 (m, 2H), 5,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,61 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,28-1,10 (m, 4H).</p> <p>las señales adicionales faltan debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A1

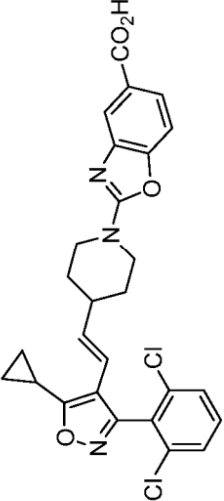
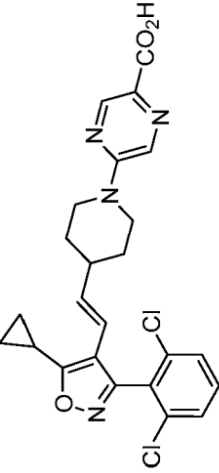
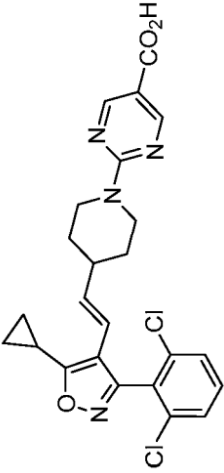
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
18		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 485,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 447; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,79 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 4,39 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 12,5 Hz, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2H), 1,31-0,94 (m, 6H).</p>	A1
19		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 538,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 194; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,1, 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,93 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,21-0,97 (m, 6H).</p>	A1

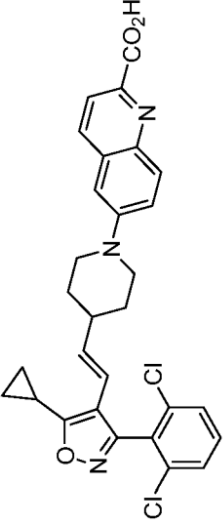
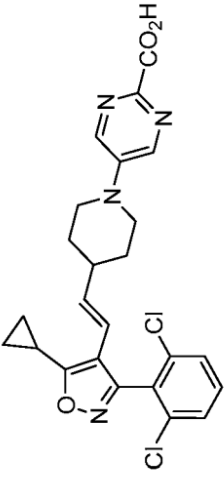
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
20		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 21; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 4,23 (d, 13,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,86 (t, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 2,36 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 2,26 (s a, 1H), 1,63 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 1,21-0,94 (m, 6H).</p>	A2
21		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 502,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 20; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,87-7,47 (m, 4H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, <i>J</i> = 6,8, 16,3 Hz, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 10,6, 23,1 Hz, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,33-1,01 (m, 6H).</p>	A1
22		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 540,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 12; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,41 (dd, <i>J</i> = 6,8, 16,3 Hz, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,32-1,03 (m, 6H), las señales adicionales faltan debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A1

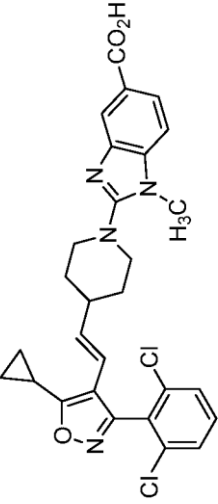
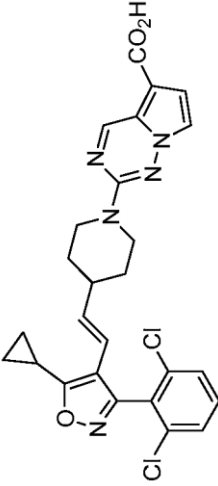
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
23		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 524,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 156; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 6,9, 9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 6,8, 16,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,69 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,17 (dt, J = 3,2, 8,2 Hz, 2H), 1,09 (dt, J = 3,2, 5,5 Hz, 2H), las señales adicionales faltan debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A1
24		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 485,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 127; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 7,1, 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,65 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,21-1,03 (m, 6H).</p>	A1
25		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 485,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 83; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 7,1, 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,64 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,21 - 1,02 (m, 6H).</p>	A1

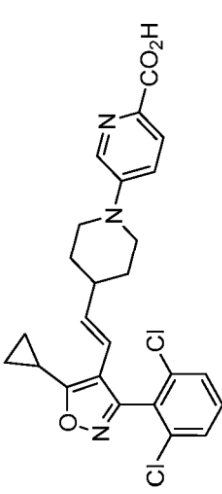
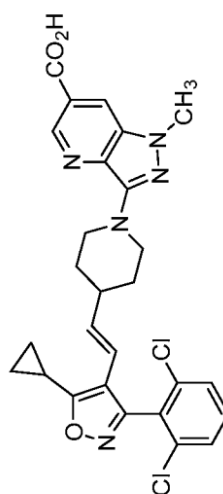
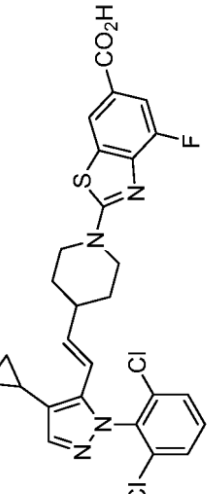
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
26		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 6; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,9, 17,0 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 3H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,2, 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 2,89 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26 (s a, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 1,34-1,02 (m, 6H).</p>	A2
27		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 485,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 2326; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,48 (s, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 6,8, 16,2 Hz, 1H), 3,89 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,35 (s a, 1H), 2,28 (s a, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 1,31-1,05 (m, 6H).</p>	A2

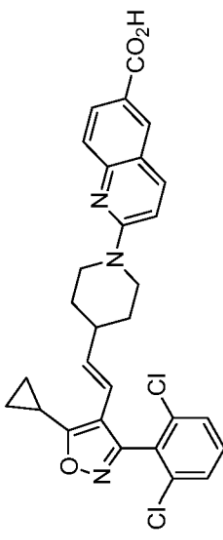
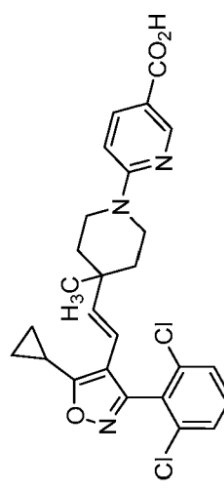
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
28		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 500; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,1, 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, <i>J</i> = 6,8, 16,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,67 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,22-1,04 (m, 4H).</p>	A1
29		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 524,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 60; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,17 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,22-1,03 (m, 6H).</p>	A1

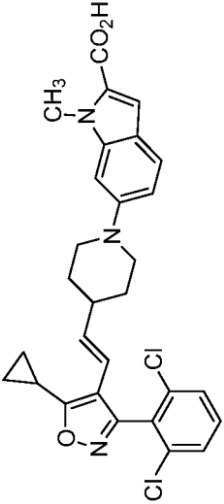
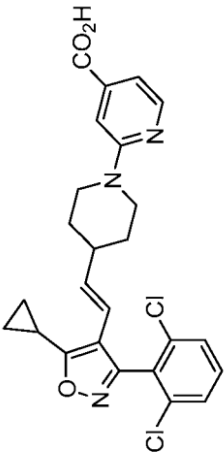
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
30		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 78; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,2 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 3,84 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2H), 2,89 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,27 (s a, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2H), 1,29-1,03 (m, 6H).</p>	A2
31		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 538,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 414; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,2, 8,9 Hz, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,36 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,22 (s a, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,36-1,02 (m, 6H).</p>	A2
32		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 557,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 47; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,09-8,16 (m, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,99 Hz, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 16,24 Hz, 1H), 5,88-5,97 (m, 1H), 3,78 (s a, 3H), 3,17-3,26 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,65-1,71 (m, 2H), 1,26 (d a, <i>J</i> = 9,34 Hz, 2H), 0,84-0,92 (m, 2H), 0,55 (d a, <i>J</i> = 4,46 Hz, 2H).</p>	A1

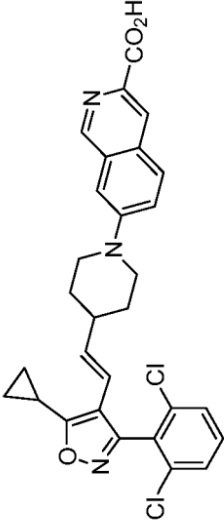
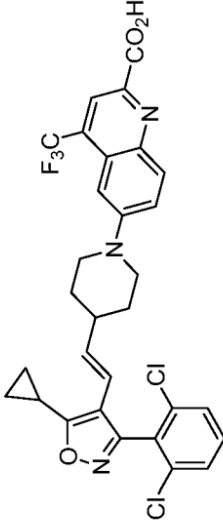
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
33		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 15; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,2, 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 1,21-1,03 (m, 6H).</p>	A2
34		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 498,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 4033; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,58 (s a, 1H), 7,88 (d a, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 6,77 (d a, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 16,7 Hz, 1H), 5,34 (d, <i>J</i> = 16,7 Hz, 1H), 3,76 (d a, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 3,12 (t a, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,95 (s, 3H).</p>	A1

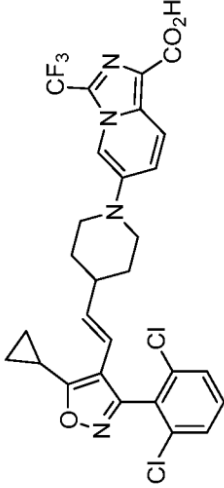
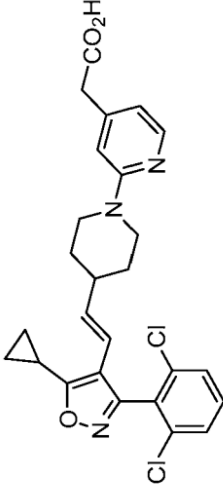
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
35		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 536,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 25; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 7,1, 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 6,9, 16,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,68 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,32 (c, J = 12,0, 12,8 Hz, 2H), 1,18 (dc, J = 3,6, 4,1, 6,7 Hz, 2H), 1,09 (dd, J = 2,6, 5,2 Hz, 2H).</p>	A2
36		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 484,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 144; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,07 (dd, J = 16,1, 1,0 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 16,0, 7,2 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,91 (td, J = 12,7, 2,3 Hz, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,11 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,73 (dd a, J = 13,2, 1,9 Hz, 2H), 1,16 - 1,11 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 4H).</p>	A1

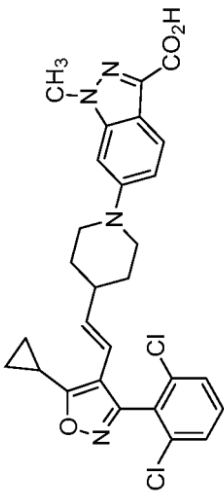
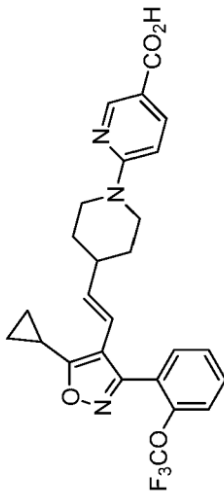
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
37		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 17; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 7,58 (c, <i>J</i> = 8,3, 9,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 16,2 Hz, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,67 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H), 1,33-1,06 (m, 6H).</p>	A2
38		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 601,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 5; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,9 Hz, 1H), 3,89 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,71 (d a, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H).</p>	A2

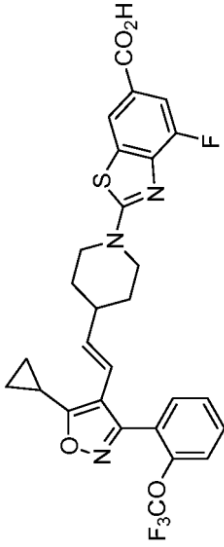
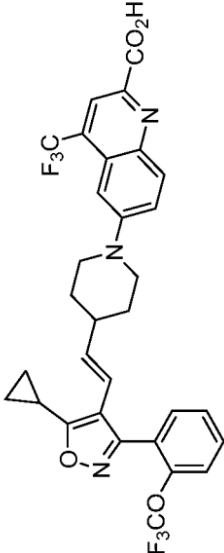
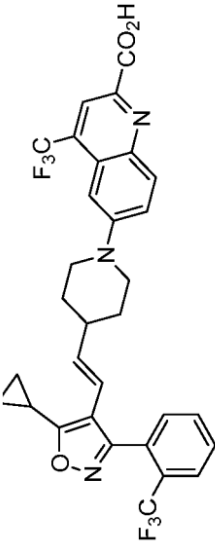
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
39		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 591,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 5; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,1, 9,0 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,38 (dd, <i>J</i> = 7,0, 16,2 Hz, 1H), 3,54 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,20 (s a, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,30 (c, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 1,18 (dt, <i>J</i> = 3,2, 8,3 Hz, 2H), 1,11 (dt, <i>J</i> = 3,2, 5,5 Hz, 2H).</p>	A2
40		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 498,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 947; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 16,4, 7,0 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 2,80 (t a, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,58 (dd a, <i>J</i> = 12,9, 1,9 Hz, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 4H).</p>	A1

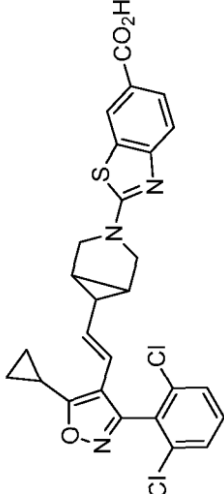
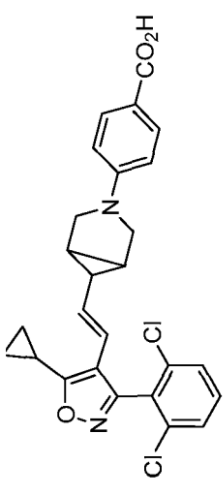
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
41		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 236; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,68 (dd, J = 4,1, 8,1 Hz, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 6,7, 16,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,67 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,17 (s a, 1H), 1,69 (d a, J = 12,7 Hz, 2H), 1,32 (d a, J = 12,1 Hz, 2H), 1,18 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 1,10 (s a, 2H), las señales adicionales faltan debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2
42		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 500,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 512; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,58 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,54 (s a, 3H), 6,83 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 16,17 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 7,02, 16,17 Hz, 1H), 4,31-4,41 (m, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,30 (s a, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 4H), 1,02-1,07 (m, 2H).</p>	A1

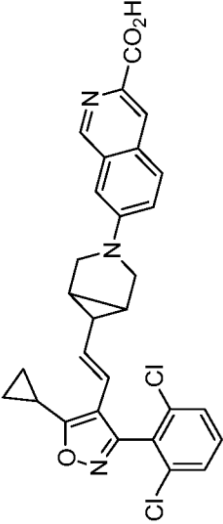
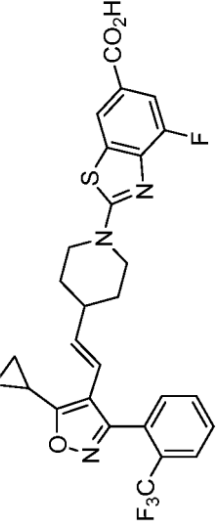
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
43		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 574,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 42; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,67 (d a, J = 2,14 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 4H), 6,07-6,15 (m, 1H), 5,62 (d a, J = 7,02 Hz, 1H), 4,01 (d a, J = 11,90 Hz, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,30 (s a, 2H), 1,73 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,13 (d a, J = 8,24 Hz, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H).</p>	A1
44		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 574,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 31; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,67 (d a, J = 2,14 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 4H), 6,07-6,15 (m, 1H), 5,62 (d a, J = 7,02 Hz, 1H), 4,01 (d a, J = 11,90 Hz, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,30 (s a, 2H), 1,73 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,13 (d a, J = 8,24 Hz, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H).</p>	A2
45		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 602,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 12; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,93 (d a, J = 7,63 Hz, 1H), 7,74-7,85 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,11 (d, J = 16,17 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,87, 16,33 Hz, 2H), 3,82-3,93 (m, 2H), 2,95 (t a, J = 11,44 Hz, 2H), 2,33 (t a, J = 5,04 Hz, 2H), 1,69 (d a, J = 12,51 Hz, 2H), 1,27 (d a, J = 9,77 Hz, 2H), 1,14-1,20 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 3,05 Hz, 2H).</p>	A2

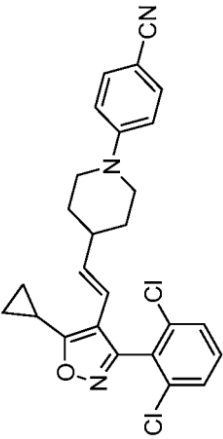
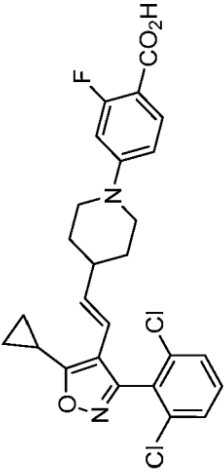
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
46		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 117; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,19 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,81-3,71 (dos señales de proton se perdieron debido a la supresión de agua), 3,66 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 2,35 (tt, <i>J</i> = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,43 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,04 (m, 4H).</p>	A1
47		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 481,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 40; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,14 (dd, <i>J</i> = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 3,56 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), una señal de proton se perdió debido a la supresión de agua), 3,39-3,19 (m, 2H), 2,34 (td, <i>J</i> = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,21-0,98 (m, 4H).</p>	A2

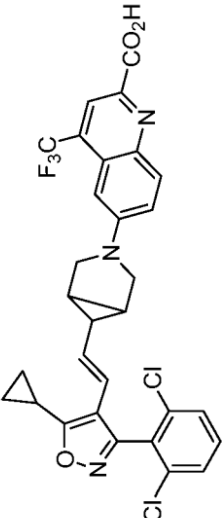
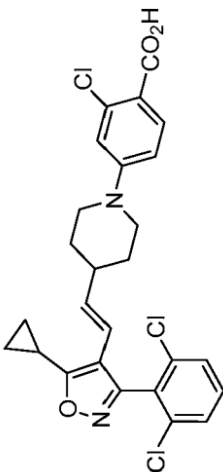
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
48		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 532,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 468; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,18 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,44 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), una señal de protón se perdió debido a la supresión de agua), 2,45-2,23 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,24-0,98 (m, 4H).</p>	A2
49		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 558,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 23; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 7,74-7,86 (m, 2H), 7,55-7,66 (m, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 16,17 Hz, 1H), 5,40 (dd, <i>J</i> = 6,71, 16,17 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 9,16 Hz, 2H), 3,16-3,28 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 12,21 Hz, 2H), 1,25 (d, <i>J</i> = 10,07 Hz, 2H), 1,13-1,19 (m, 2H), 1,08 (d, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A1

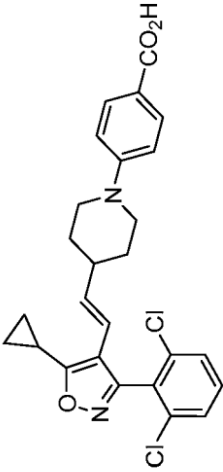
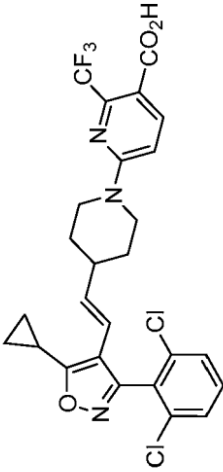
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
50		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 464,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 671; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,50 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 1,21, 16,18 Hz, 1H), 5,44 (dd, <i>J</i> = 7,04, 16,07 Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,74 (d a, <i>J</i> = 10,56 Hz, 2H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H).</p>	A2
51		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 464,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 11; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,50 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 1,21, 16,18 Hz, 1H), 5,44 (dd, <i>J</i> = 7,04, 16,07 Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,74 (d a, <i>J</i> = 10,56 Hz, 2H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H).</p>	A2

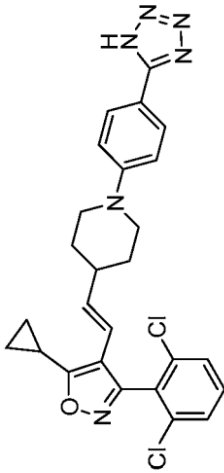
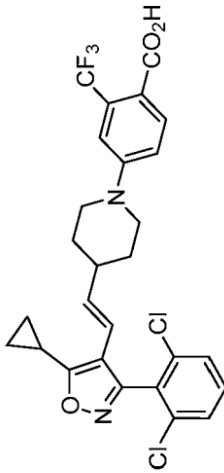
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
52		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 77; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20-8,15 (m, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,20 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,72 (d a, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,49 (d a, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 2,34-2,31 (m, 1H), 1,78 (s a, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H).</p>	A2
53		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 516,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 23; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,63-7,71 (m, 3H), 7,59 (d a, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,75 (d a, <i>J</i> = 13,12 Hz, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,34 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,59 (d a, <i>J</i> = 12,82 Hz, 2H), 1,15 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 4H), 1,07 (d a, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2

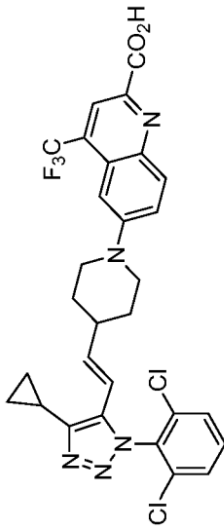
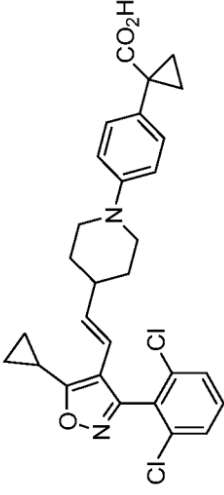
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
54		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 516,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 15; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,63-7,71 (m, 3H), 7,59 (d a, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,75 (d a, <i>J</i> = 13,12 Hz, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,34 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,59 (d a, <i>J</i> = 12,82 Hz, 2H), 1,15 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 4H), 1,07 (d a, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2
55		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 516,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 90; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,63-7,71 (m, 3H), 7,59 (d a, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,75 (d a, <i>J</i> = 13,12 Hz, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,34 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,59 (d a, <i>J</i> = 12,82 Hz, 2H), 1,15 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 4H), 1,07 (d a, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2

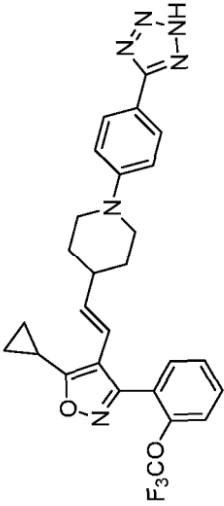
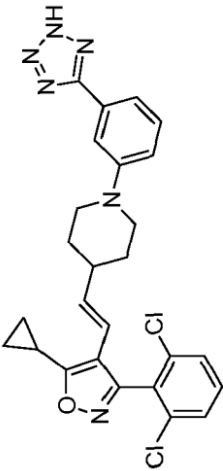
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
56		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 507,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,03 (d a, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,74 (d a, <i>J</i> = 13,12 Hz, 2H), 2,81 (t a, <i>J</i> = 11,44 Hz, 2H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,23 (s a, 1H), 1,62 (d a, <i>J</i> = 11,90 Hz, 2H), 1,12-1,24 (m, 4H), 1,03-1,11 (m, 2H).</p>	E
57		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 516,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 45; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,71 (m, 3H), 7,59 (d a, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,75 (d a, <i>J</i> = 13,12 Hz, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,34 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,59 (d a, <i>J</i> = 12,82 Hz, 2H), 1,15 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 4H), 1,07 (d a, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2

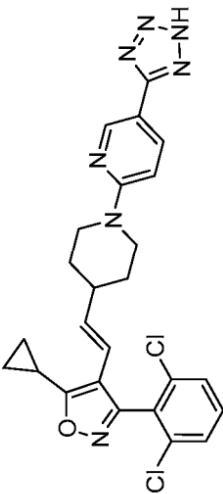
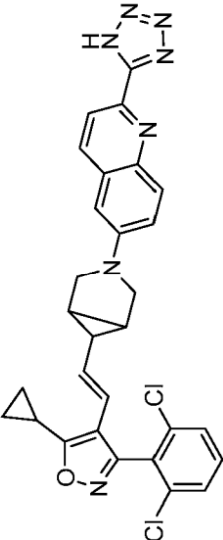
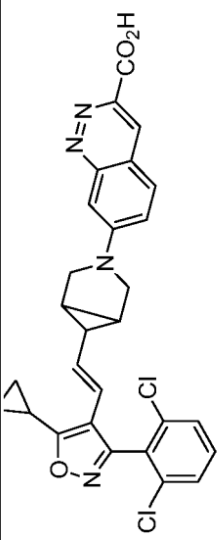
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
58		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 602,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 24; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 9,51 Hz, 1H), 7,86 (dd a, <i>J</i> = 1,98, 9,55 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 2H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,12-6,21 (m, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 6,98 Hz, 1H), 3,97 (d a, <i>J</i> = 12,71 Hz, 2H), 3,02 (t a, <i>J</i> = 11,70 Hz, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,76 (d a, <i>J</i> = 11,44 Hz, 2H), 1,38 (d a, <i>J</i> = 10,10 Hz, 2H), 1,03 (dd a, <i>J</i> = 2,27, 8,08 Hz, 2H), 0,91 - 0,96 (m, 2H).</p>	A2
59		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 523,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 214; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,65 (s, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 16,17 Hz, 1H), 5,34 (dd, <i>J</i> = 7,02, 16,17 Hz, 1H), 3,53 (s a, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,38 (d a, <i>J</i> = 2,44 Hz, 2H), 1,25 (d a, <i>J</i> = 11,90 Hz, 2H), 1,14-1,19 (m, 2H), 1,05 - 1,11 (m, 2H), 1,04 (d a, <i>J</i> = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2

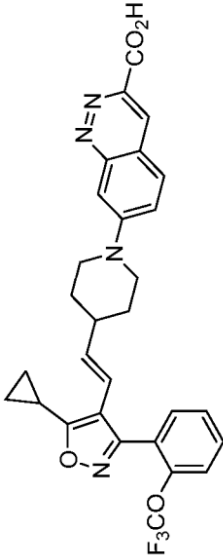
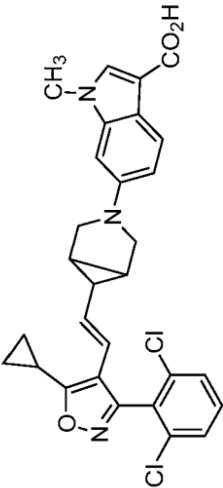
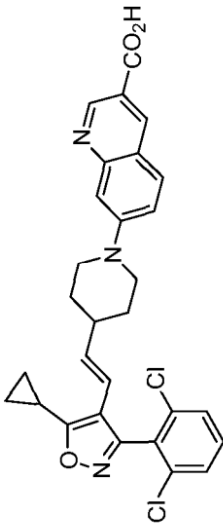
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
62		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 523,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 20; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,85 (d a, J = 8,85 Hz, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,08 (d a, J = 8,85 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 16,17 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 6,87, 16,33 Hz, 1H), 3,84 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 2,85 (t a, J = 11,60 Hz, 2H), 2,31 (dd a, J = 5,04, 8,39 Hz, 2H), 1,69 (d a, J = 11,90 Hz, 2H), 1,30 (d a, J = 9,46 Hz, 2H), 1,12-1,20 (m, 2H), 1,04-1,09 (m, 2H).</p>	A1
63		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 507,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 216; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,67 (d a, J = 7,93 Hz, 2H), 7,60 (s a, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,39 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,19 (d a, J = 16,17 Hz, 1H), 5,35 (dd a, J = 6,41, 16,48 Hz, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 2,74 (s a, 2H), 2,37 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,65 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 1,27 (d a, J = 10,68 Hz, 2H), 1,17 (d a, J = 5,80 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H).</p>	A1

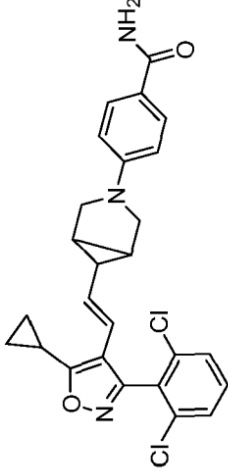
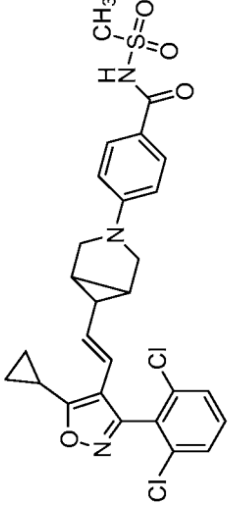
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
64		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 508,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 30; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,65 (d a, J = 7,63 Hz, 2H), 7,58 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 6,91-7,04 (m, 1H), 6,10-6,21 (m, 1H), 5,28-5,39 (m, 1H), 4,27 (d a, J = 8,24 Hz, 2H), 2,91 (s a, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,15 (d a, J = 6,71 Hz, 4H), 1,07 (s a, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	E
65		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 556,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 189; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14-8,21 (m, 1H), 8,07 (d a, J = 8,55 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,61 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 7,30 (d a, J = 9,46 Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,09 -6,21 (m, 1H), 5,16 (dd a, J = 9,00, 16,02 Hz, 1H), 3,70 (d a, J = 9,77 Hz, 2H), 2,35 (s a, 1H), 1,72 (s a, 2H), 1,39-1,46 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 2H), 1,08 (d a, J = 2,75 Hz, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	E
66		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 227.</p>	A2

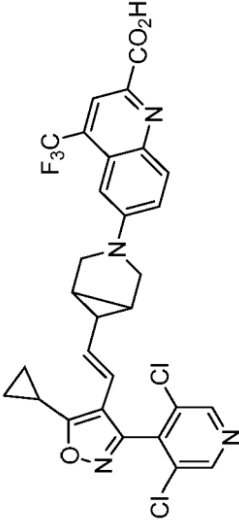
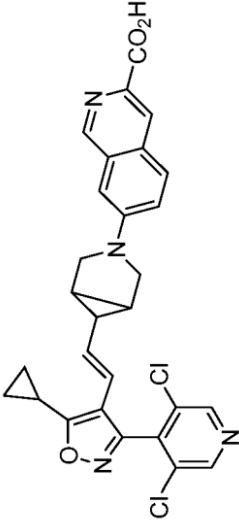
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
67		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 551,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1212; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s a, 1H), 7,95 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,45-7,55 (m, 4H), 6,07 (d a, J = 16,17 Hz, 1H), 5,53-5,63 (m, 1H), 4,02 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 2,98 (s a, 2H), 2,21-2,35 (m, 2H), 1,69 (d a, J = 11,90 Hz, 2H), 1,29 (d a, J = 10,07 Hz, 2H), 1,05-1,14 (m, 2H), 0,96-1,04 (m, 2H).</p>	A2
68		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 17; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61-7,69 (m, 3H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,54 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,12 (d a, J = 16,17 Hz, 1H), 5,01-5,14 (m, 1H), 3,63 (d a, J = 4,58 Hz, 1H), 3,11-3,18 (m, 2H), 2,32 (d a, J = 3,36 Hz, 1H), 1,60 (s a, 2H), 1,41 (d a, J = 7,02 Hz, 1H), 1,15 (d a, J = 5,80 Hz, 2H), 1,05 (d a, J = 2,75 Hz, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2
69		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 31; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,60 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 7,49 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,20 (d, J = 16,17 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 6,71, 16,17 Hz, 1H), 3,93 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 2,95 (s a, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,69 (d a, J = 11,60 Hz, 2H), 1,20-1,33 (m, 3H), 1,14-1,19 (m, 2H), 1,09 (d a, J = 2,75 Hz, 2H).</p>	A2

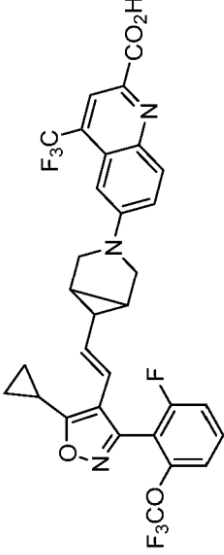
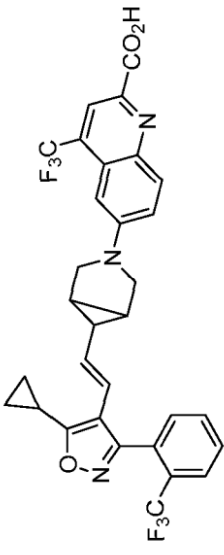
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
70		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 480,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 377; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,20 - 3,18 (dos señales de protón se perdieron debido a la supresión de agua), 2,32 (td, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,36 (dt, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,23-1,01 (m, 4H).</p>	F
71		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 558,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 83; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,18 (dos señales de protón se perdieron debido a la supresión de agua), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,37-1,24 (m, 1H), 1,24-0,99 (m, 4H).</p>	G

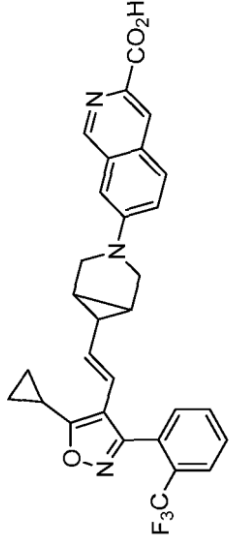
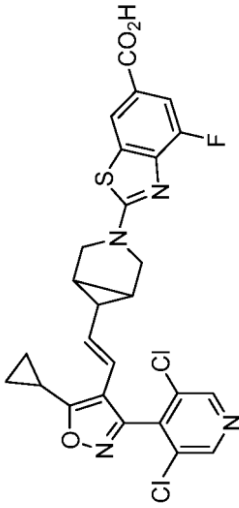
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
72		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 98; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,71 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 9,35 Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,23 Hz, 1H), 5,27 (dd, <i>J</i> = 8,80, 15,96 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,39 - 1,43 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 2H).</p>	A2
73		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 673; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,21 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 7,43 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,23 Hz, 1H), 5,24-5,35 (m, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 10,18 Hz, 2H), 3,57 (d a, <i>J</i> = 9,35 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,18 - 1,22 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H).</p>	A2

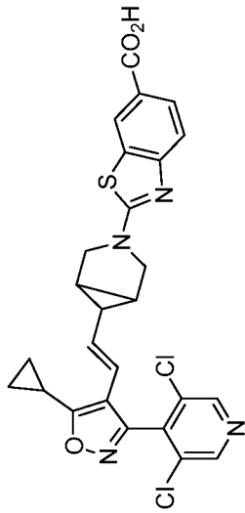
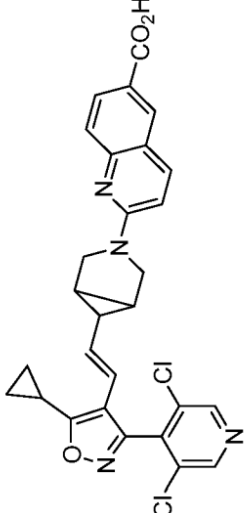
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
74		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 308; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,76 (d a, J = 6,41 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 6,68 (s a, 1H), 6,11 (d, J = 15,87 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 9,00, 16,02 Hz, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,70 (d a, J = 10,07 Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,92 (d a, J = 6,10 Hz, 1H), 2,32 (d a, J = 4,88 Hz, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 1H), 1,36 (d a, J = 6,41 Hz, 1H), 1,12-1,18 (m, 2H), 1,02-1,10 (m, 2H).</p>	A2
75		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 577; RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,01 (d a, J = 9,34 Hz, 1H), 7,87 (d a, J = 7,74 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,46 (d a, J = 7,41 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,85, 9,42 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,02 (d, J = 16,16 Hz, 1H), 5,13-5,24 (m, 1H), 3,65 (d a, J = 10,10 Hz, 2H), 3,45 (d a, J = 9,26 Hz, 2H), 2,24 (s a, 1H), 1,72 (s a, 2H), 1,33 (d a, J = 8,67 Hz, 1H), 1,11 (dd a, J = 2,57, 8,12 Hz, 2H), 0,99-1,04 (m, 2H).</p>	A2

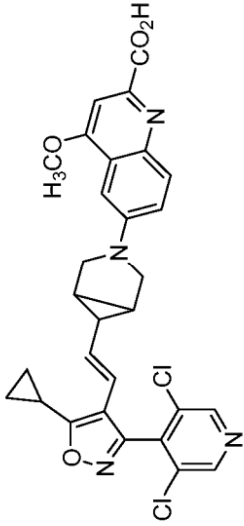
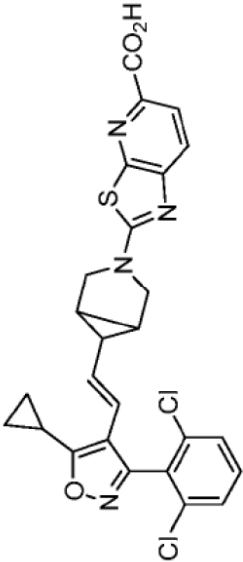
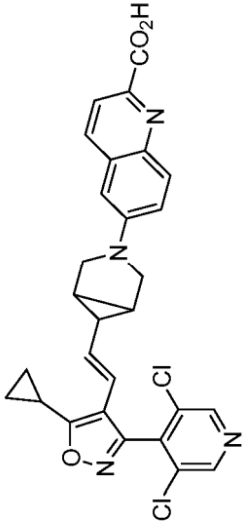
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
76		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 532,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 413; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,19 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,43 Hz, 1H), 7,69-7,81 (m, 2H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 1,65, 9,08 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,10 (d, <i>J</i> = 16,23 Hz, 1H), 5,21 (dd, <i>J</i> = 8,67, 16,09 Hz, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 9,90 Hz, 2H), 3,55 (s a, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,76 (s a, 2H), 1,35-1,39 (m, 1H), 1,12-1,19 (m, 4H).</p>	A2
77		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 557,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 786; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 11,61 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 15,99 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 8,54, 16,11 Hz, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 1,80 (s a, 2H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,17 (dd a, <i>J</i> = 2,57, 8,20 Hz, 2H), 1,03-1,12 (m, 2H).</p>	A2

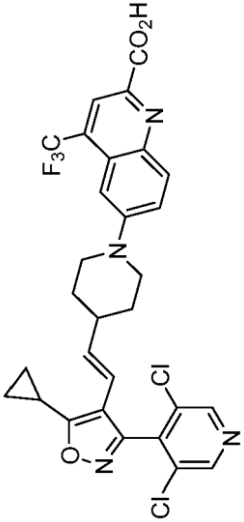
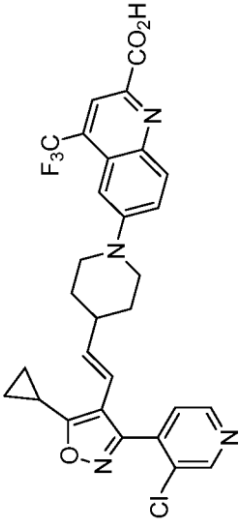
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
78		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 538,8 [M+H]⁺; CE₅₀ = 515; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,76 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (d a, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 16,07 Hz, 1H), 5,25 (dd, <i>J</i> = 8,58, 16,07 Hz, 1H), 3,58-3,70 (m, 4H), 2,28 (t a, <i>J</i> = 4,88 Hz, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,36 (d a, <i>J</i> = 8,50 Hz, 1H), 1,13 (dd a, <i>J</i> = 2,61, 8,16 Hz, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H).</p>	A1
79		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1160; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d a, <i>J</i> = 9,46 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1H), 7,15 (d a, <i>J</i> = 6,41 Hz, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 16,17 Hz, 1H), 5,33 (dd, <i>J</i> = 8,85, 16,17 Hz, 1H), 3,98 (d a, <i>J</i> = 11,60 Hz, 2H), 3,77 (s a, 1H), 1,60-3,61 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,13-1,22 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 2H).</p>	A2

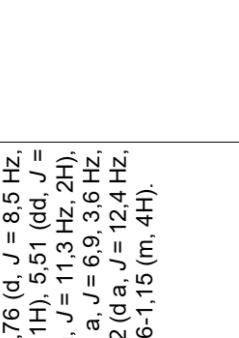
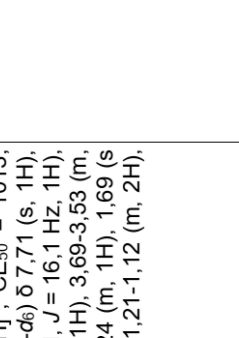
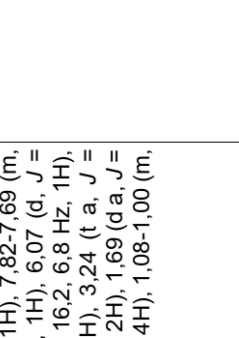
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
80		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 563,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 38; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 9,17 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d a, <i>J</i> = 9,17 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 16,07 Hz, 1H), 5,31 (dd, <i>J</i> = 8,71, 16,03 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,67 (d a, <i>J</i> = 9,76 Hz, 2H), 3,40 (d a, <i>J</i> = 8,92 Hz, 1H), 2,35 (s a, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (s a, 2H), 1,41 - 1,47 (m, 1H), 1,18 (dd a, <i>J</i> = 2,52, 8,16 Hz, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H).</p>	A2
81		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 89.</p>	A1
82		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 532,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 267; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,19 (s, 2H), 6,94 (d a, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 4,26, 8,94 Hz, 2H), 5,99 (d a, <i>J</i> = 9,63 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 15,96 Hz, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 8,80, 15,96 Hz, 1H), 2,24 (d, <i>J</i> = 10,18 Hz, 2H), 1,98 (d a, <i>J</i> = 9,35 Hz, 2H), 0,73 (s, 1H), 0,27 (s a, 2H), -0,11 (d a, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), -0,39 - -0,32 (m, 4H).</p>	A2

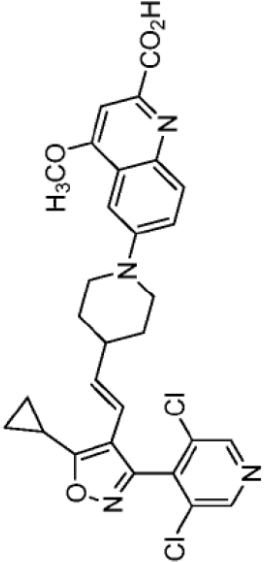
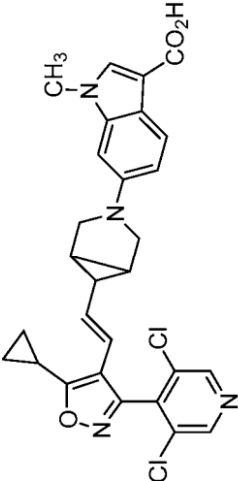
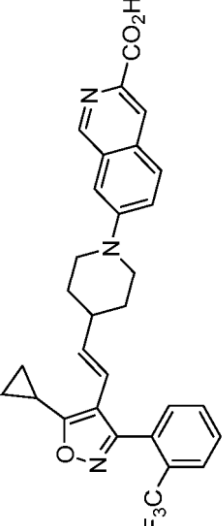
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
83		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 603,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 42; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,16 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,46 Hz, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 2,64, 9,68 Hz, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 1,10, 16,29 Hz, 1H), 3,91-4,02 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 0,66-0,86 (m, 2H), 0,24 (s a, 2H), -0,21 - -0,06 (m, 2H), -0,41 - -0,32 (m, 4H).</p>	A2
84		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 569,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 215; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,68 Hz, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 2,64, 9,68 Hz, 1H), 5,97 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,64 (dd, <i>J</i> = 1,10, 16,29 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 7,04, 16,29 Hz, 1H), 2,43 (d a, <i>J</i> = 13,20 Hz, 2H), 1,49 (d a, <i>J</i> = 1,32 Hz, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 0,68 (s, 1H), 0,21-0,34 (m, 2H), -0,13 (s a, 2H), -0,46 - -0,34 (m, 4H).</p>	A2

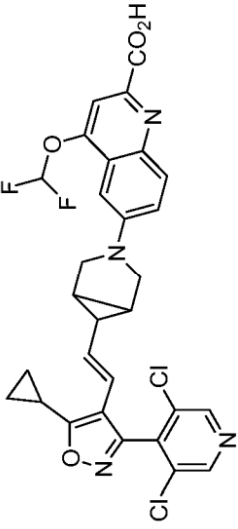
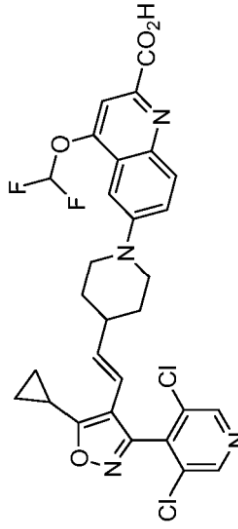
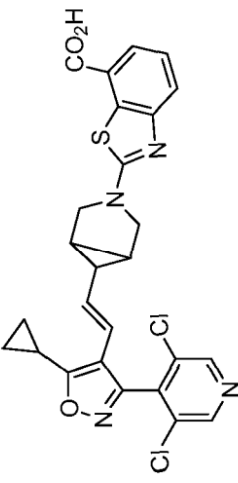
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
85		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 542,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 156; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,73 (s, 2H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 16,2, 7,2 Hz, 1H), 4,19 (d a, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,44 (dd a, <i>J</i> = 6,9, 3,6 Hz, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,82 (d a, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 4H).</p>	A1
86		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 487,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1013; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 6,11 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,16 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,69 (s a, 2H), 1,37-1,29 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H).</p>	A2
87		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 541,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 26; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,47 (d a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,8 Hz, 1H), 4,01 (d a, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 3,24 (t a, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,69 (d a, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 1,28-1,11 (m, 4H), 1,08-1,00 (m, 2H).</p>	A1

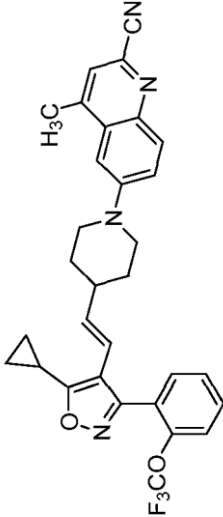
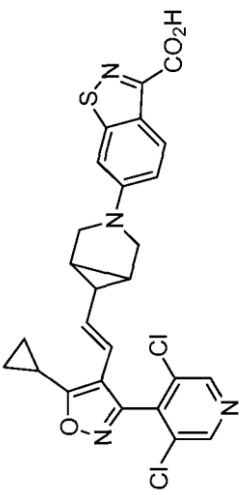
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
88		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 565,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 5; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,71 (s, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 9,63 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 2,48, 9,63 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1H), 6,20 (dd, <i>J</i> = 1,10, 16,23 Hz, 1H), 5,43-5,54 (m, 1H), 4,35 (s, 3H); 3,98 (d a, <i>J</i> = 13,20 Hz, 2H), 2,97-3,07 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,80 (d a, <i>J</i> = 11,00 Hz, 2H), 1,40 (dd a, <i>J</i> = 2,34, 11,42 Hz, 2H), 1,19-1,22 (m, 2H), 1,17 (td, <i>J</i> = 2,79, 5,16 Hz, 2H).</p>	A2
89		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,9 [M+H]⁺; CE₅₀ = 31; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,72 (s, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 15,96 Hz, 1H), 5,19 - 5,31 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d a, <i>J</i> = 8,25 Hz, 2H), 3,27 (ddd, <i>J</i> = 1,10, 2,20, 7,15 Hz, 2H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 1,69 (s a, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,18-1,22 (m, 2H), 1,16 (s a, 2H).</p>	A2
90		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 74; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,40 (dd, <i>J</i> = 16,4, 7,0 Hz, 1H), 3,91 (d a, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 2,90 (t a, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,67 (d a, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H).</p>	A2

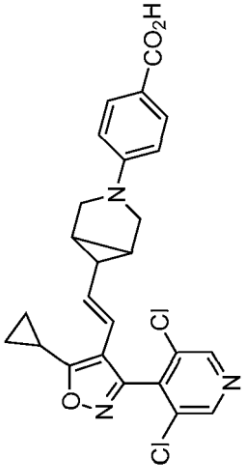
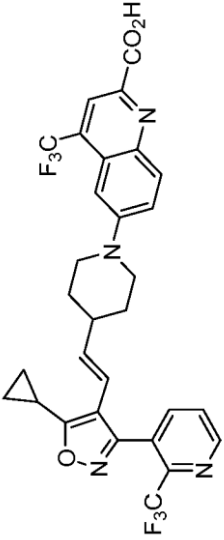
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
91		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 599,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 4; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,73 (s, 2H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,46 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 6,12-6,23 (m, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 8,80, 16,07 Hz, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 10,12 Hz, 2H), 3,54 (s a, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,82 (s a, 2H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,12-1,25 (m, 5H).</p>	A2
92		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 601,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 3; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,71 (s, 2H), 8,10 (d a, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 6,20 (dd, <i>J</i> = 1,10, 16,07 Hz, 1H), 5,44-5,57 (m, 1H), 3,96 (d a, <i>J</i> = 12,98 Hz, 2H), 3,01 (t a, <i>J</i> = 11,33 Hz, 2H), 2,23-2,38 (m, 2H), 1,81 (d a, <i>J</i> = 11,00 Hz, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,29 (s, 1H), 1,14-1,23 (m, 4H).</p>	A2
93		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 280; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s a, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,17 (d a, <i>J</i> = 15,1 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 3,81-3,61 (m, 4H), 2,38 (s a, 1H), 1,83 (s a, 2H), 1,45 (s a, 1H), 1,25-1,06 (m, 4H).</p>	A1

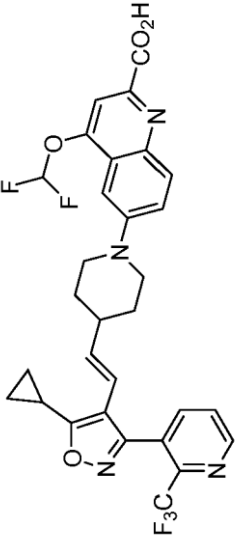
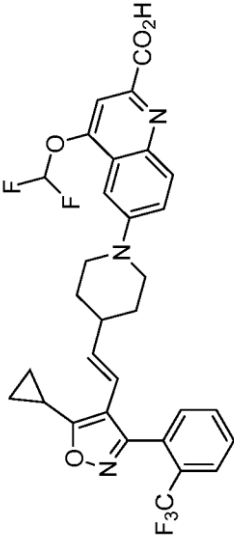
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
94		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 536,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 409; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,75 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,03 - 6,15 (m, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> = 7,04, 16,07 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 3,63 (d a, <i>J</i> = 12,32 Hz, 2H), 2,80 (d a, <i>J</i> = 1,98 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (tdd, <i>J</i> = 3,71, 7,37, 10,95 Hz, 1H), 2,11 (tt, <i>J</i> = 5,12, 8,42 Hz, 1H), 1,60 (d a, <i>J</i> = 2,42 Hz, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,21-1,24 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H).</p>	A2
95		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 108; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,33 (d a, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 3,37 (d a, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,81 (s a, 2H), 1,46-1,39 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,14 - 1,08 (m, 2H).</p>	A2

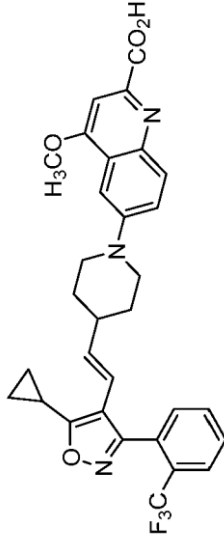
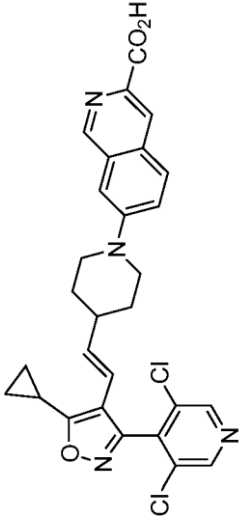
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
96		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 482,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 66; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,72 (s, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,55 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,07 Hz, 1H), 5,19-5,31 (m, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 9,90 Hz, 2H), 3,37 (d a, <i>J</i> = 1,10 Hz, 2H), 2,22 -2,31 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,37 (d a, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 1,12-1,23 (m, 4H).</p>	A1
97		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 603,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 21; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,06 (dd, <i>J</i> = 16,3, 1,3 Hz, 1H), 5,36 (dd, <i>J</i> = 16,3, 6,9 Hz, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,34-2,07 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 2H), 1,14-0,89 (m, 4H).</p>	A2

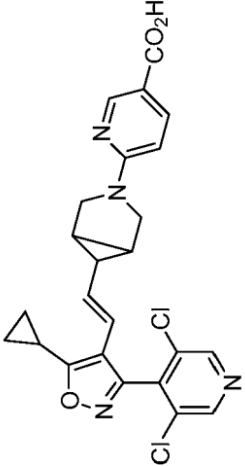
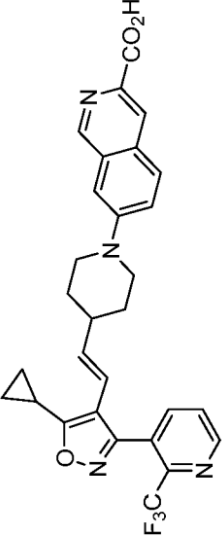
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
98		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 601,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 3; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 72,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,07 (dd, <i>J</i> = 16,3, 1,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, <i>J</i> = 16,3, 7,0 Hz, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,33-2,13 (m, 2H), 1,63 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,32-1,14 (m, 2H), 1,14-0,82 (m, 4H).</p>	A2
99		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05-7,66 (m, 7H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,11 (d a, <i>J</i> = 15,1 Hz, 1H), 5,41 (d a, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,86 (s a, 2H), 2,91 (s a, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,69 (d a, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 1,27 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 1,19-1,05 (m, 4H).</p>	A2

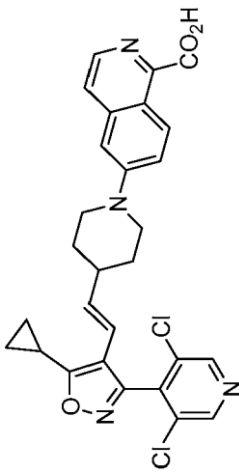
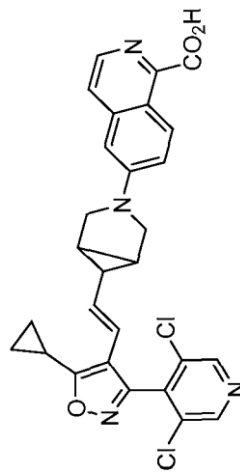
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
100		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,98-7,91 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, <i>J</i> = 16,4, 7,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,83 (d a, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 2,85 (t a, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,68 (d a, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H).</p>	A2
101		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 47; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,19 (s a, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,63 (s a, 1H), 8,08 (d a, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,9 Hz, 1H), 4,04 (d a, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 3,06 (t a, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 2,39 (d a, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,82 (d a, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 4H).</p>	A2

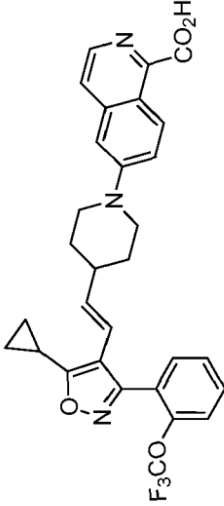
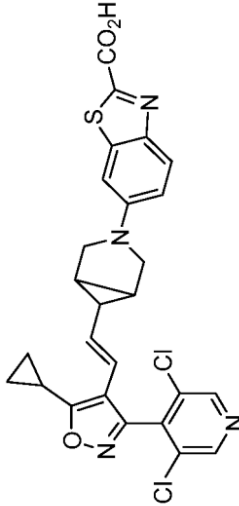
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
102		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 483,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1270; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,87 (d a, J = 8,84 Hz, 1H), 6,45 (d a, J = 8,92 Hz, 1H), 6,11 (d a, J = 16,07 Hz, 1H), 5,24 (dd a, J = 8,50, 15,99 Hz, 1H), 1,25- 3,90 (8H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 1,86 Hz, 2H).</p>	A1
103		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 189; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,12 (s, 1H), 8,84-8,67 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,05 (dd, J = 16,3, 1,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 16,3, 7,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,14 (td, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,38-1,17 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 4H).</p>	A2

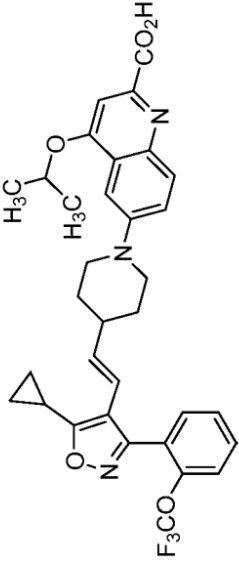
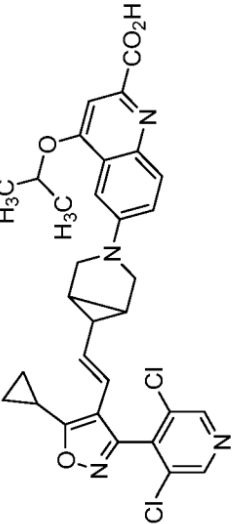
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
104		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 219; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,21 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, <i>J</i> = 16,2, 0,8 Hz, 1H), 5,50 (dd, <i>J</i> = 16,2, 7,2 Hz, 1H), 4,26 (d a, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 3,21 (t a, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,84 (d a, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 4H).</p>	A2
105		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 310; RMN (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,25 (d a, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,99 (d a, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,85 (d a, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,38 (d a, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,19 (d a, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,31 (dd a, <i>J</i> = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,86 (d a, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 3,68 (d a, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 2,30 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 1,87 (s a, 2H), 1,41 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 1,28-1,13 (m, 4H).</p>	A2

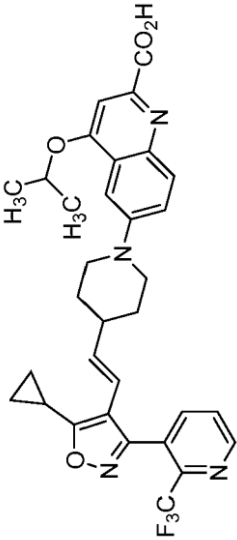
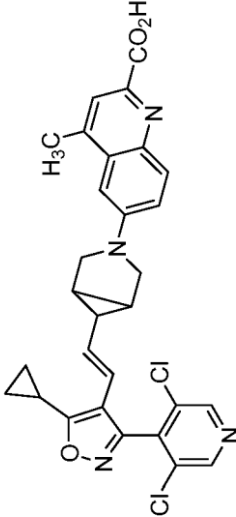
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
106		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 550,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 330; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,96 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 7,69 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,41 (s a, 1H), 6,01-6,11 (m, 1H), 5,57 (dd a, J = 6,71, 16,17 Hz, 1H), 3,91 (d a, J = 12,21 Hz, 2H), 2,89 (t a, J = 11,60 Hz, 2H), 2,25 (s a, 2H), 1,68 (d a, J = 12,21 Hz, 2H), 1,28 (d a, J = 10,68 Hz, 2H), 1,09 (d a, J = 7,63 Hz, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H).</p>	A2
107		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 472; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,74 (s, 2H), 7,90 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,96 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,40 (d a, J = 9,1 Hz, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 4H).</p>	A2

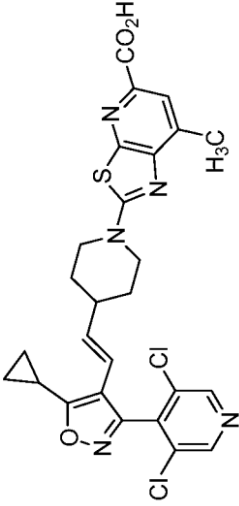
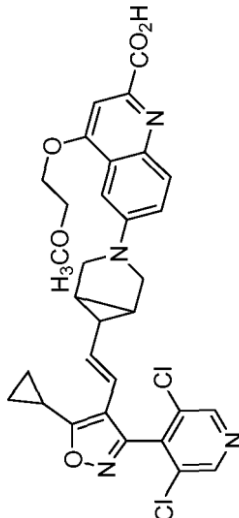
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
108		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 608,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 22; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,03 (d a, J = 9,34 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,25 (s a, 1H), 6,07 (d a, J = 16,24 Hz, 1H), 5,60 (dd a, J = 6,69, 16,28 Hz, 1H), 5,00-5,11 (m, 1H), 3,77 -3,84 (m, 1H), 2,90 (t a, J = 11,53 Hz, 2H), 2,19 - 2,32 (m, 2H), 1,72 (d a, J = 11,86 Hz, 2H), 1,43 (d a, J = 5,89 Hz, 6H), 1,28-1,38 (m, 3H), 1,13 (d a, J = 5,81 Hz, 2H), 1,01 (d a, J = 2,61 Hz, 2H).</p>	A2
109		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 591,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 25; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,77 (s, 2H), 7,93-8,07 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,06 (d a, J = 16,17 Hz, 1H), 5,20 (dd a, J = 8,85, 15,87 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,32 (s a, 2H), 2,78-2,91 (m, 1H), 2,28 (d a, J = 4,58 Hz, 1H), 1,72 (s a, 2H), 1,36 (d a, J = 3,97 Hz, 6H), 1,19 (d a, J = 6,41 Hz, 2H), 1,02 (d a, J = 2,44 Hz, 2H); las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2

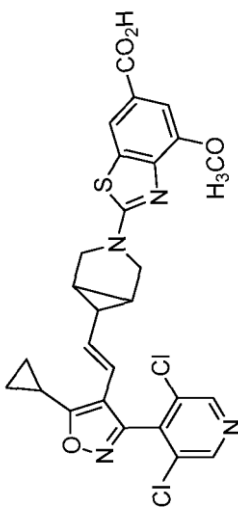
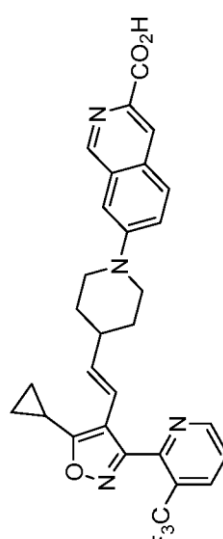
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
110		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 593,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,03 (dd, <i>J</i> = 16,3, 1,2 Hz, 1H), 5,48 (dd, <i>J</i> = 16,2, 7,0 Hz, 2H), 5,23-5,08 (m, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,39-2,19 (m, 1H), 2,09 (tt, <i>J</i> = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 1,81 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,31-1,06 (m, 4H).</p>	A2
111		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 547,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 38; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 2H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,09 (td, <i>J</i> = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,30-1,00 (m, 4H).</p>	A2

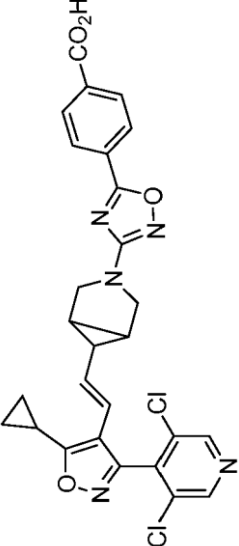
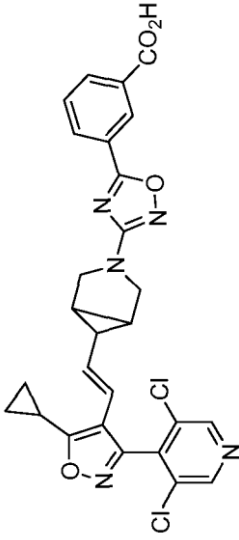
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
112		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 556,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 155; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,74 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,36-6,11 (m, 1H), 5,52 (dd, <i>J</i> = 16,2, 7,2 Hz, 1H), 4,22 (d a, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,81 (d a, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 4H).</p>	A1
113		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 607,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 154; RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,75-3,5 (dos señales de protón se perdieron debido a la supresión de agua), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,31-0,90 (m, 4H).</p>	A2

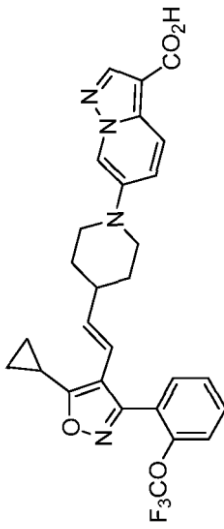
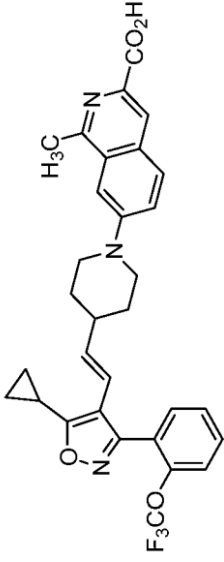
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
114		<p>EM (IEN): m/z 569,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 131; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,75 (s a, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,19 (d a, J = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd a, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (d a, J = 9,6 Hz, 2H), 3,72 (d a, J = 9,9 Hz, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,80 (s a, 2H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,27-1,12 (m, 4H).</p>	A1
115		<p>EM (IEN) m/z: 535,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 112; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,27 (s, 1H), 8,88-8,94 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,31-8,37 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 8,14 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,84, 7,48 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 6,20 (dd, J = 1,10, 16,29 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 7,15, 16,18 Hz, 1H), 4,10 (d a, J = 13,20 Hz, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,80 (d a, J = 11,44 Hz, 2H), 1,38 (d a, J = 9,46 Hz, 2H), 1,11-1,23 (m, 4H).</p>	A2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
116		<p>EM (IEN): m/z 550,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 862; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,13 (s, 4H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-0,95 (m, 4H).</p>	H
117		<p>EM (IEN): m/z 550,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 494; RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,50-1,27 (m, 1H), 1,15 (m, 4H).</p>	H

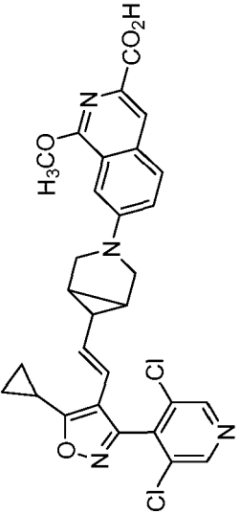
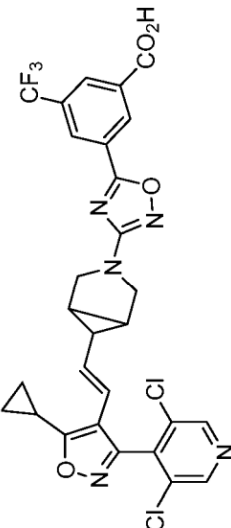
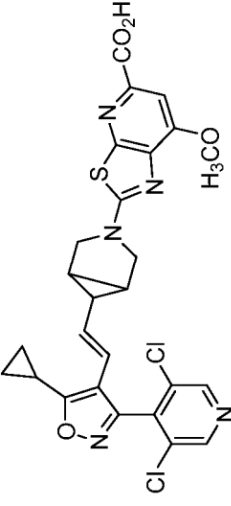
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
118		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 276; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,89 (d a, J = 9,76 Hz, 1H), 7,67 (d a, J = 3,53 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 6,01-6,17 (m, 1H), 5,63 (dd a, J = 6,56, 16,24 Hz, 1H), 3,54 (d a, J = 12,45 Hz, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,27 (d a, J = 4,46 Hz, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 1,71 (d a, J = 12,37 Hz, 2H), 1,36 (d a, J = 11,36 Hz, 2H), 1,14 (d a, J = 8,16 Hz, 2H), 1,04 (s a, 2H).</p>	A2
119		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 96; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,96 (d a, J = 2,42 Hz, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 4H), 6,09-6,23 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 7,04, 16,07 Hz, 1H), 4,14 (d a, J = 12,98 Hz, 2H), 3,07-3,17 (m, 5H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,45 (dd a, J = 2,97, 12,21 Hz, 2H), 1,08-1,20 (m, 4H).</p>	A2

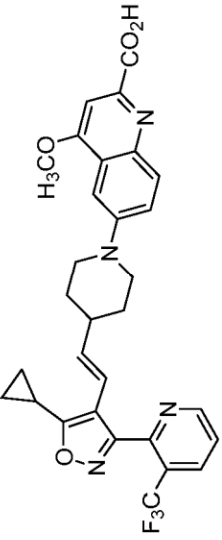
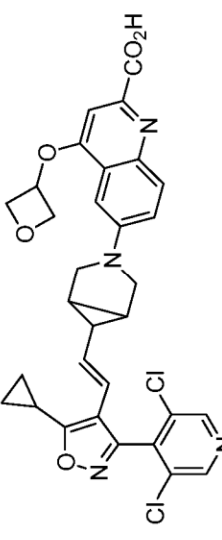
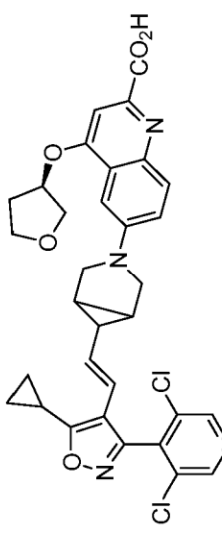
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
120		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 619,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,52-5,43 (m, 1H), 5,31 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 3,94 (c, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 3,83 (td, <i>J</i> = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,71 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,43 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 1,26 - 0,97 (m, 4H).</p>	A2
121		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 533,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 824; RMN (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,55 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 8,77-8,72 (m, 3H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 3,70 (d a, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 4H).</p>	A2

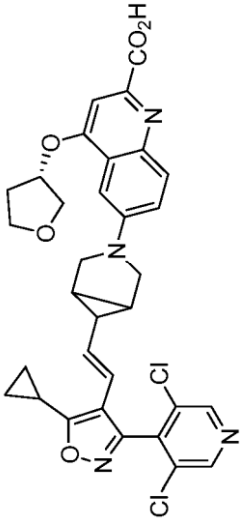
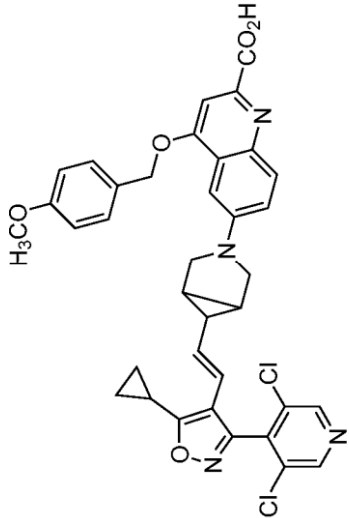
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
122		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 563,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 126; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,72 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,72 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,27 (tt, <i>J</i> = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 1,26-1,10 (m, 4H).</p>	A2
123		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 618,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 206; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,66 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 1,24-1,05 (m, 4H).</p>	H
124		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 570,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 284; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,73 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,73 (d a, <i>J</i> = 9,4 Hz, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,81 (s a, 2H), 1,47-1,39 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 4H).</p>	A1

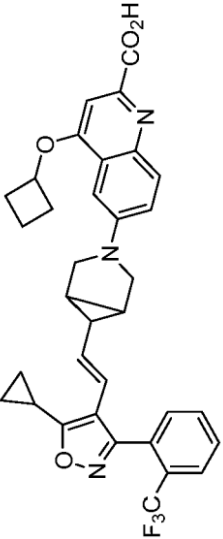
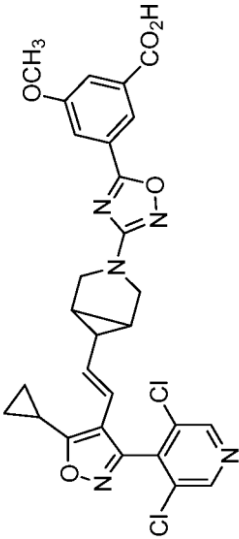
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
125		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 565,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 14; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,92 (d a, J = 4,40 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,09-8,24 (m, 1H), 7,79-7,92 (m, 1H), 7,75 (d a, J = 2,75 Hz, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,19 (d, J = 16,23 Hz, 1H), 5,37-5,48 (m, 1H), 4,31 (s a, 3H), 3,95 (d a, J = 1,93 Hz, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,21-2,33 (m, 2H), 1,77 (d a, J = 12,10 Hz, 2H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 4H).</p>	A2
126		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 605,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (s, 2H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,58 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,64 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,31 (t, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 1,19 - 0,96 (m, 4H).</p>	A2
127		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 619,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 30; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 5,23 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,87 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 3,75 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,36 (dt, J = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 1,18-0,96 (m, 4H).</p>	A2

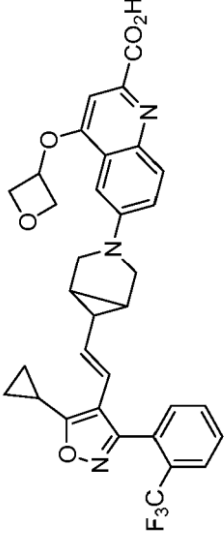
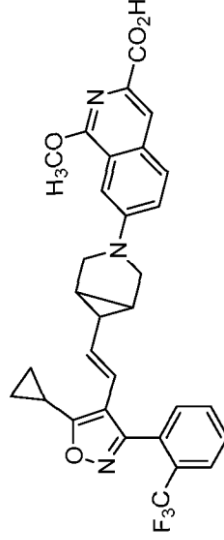
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
128		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN): <i>m/z</i> 619,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 27; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (s, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 5,23 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,87 (c, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,75 (td, <i>J</i> = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,35 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,36 (dt, <i>J</i> = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 1,21-0,91 (m, 4H).</p>	A2
129		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 669,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 240; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 (s, 2H), 7,93 - 8,02 (m, 1H), 7,46 (d a, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 6,98 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 6,07-6,18 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,20-5,31 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (d a, <i>J</i> = 10,07 Hz, 1H), 3,37 (d a, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1H), 2,30-2,38 (m, 1H), 1,78 (s a, 2H), 1,37-1,43 (m, 1H), 1,15-1,20 (m, 2H), 1,08 (d a, <i>J</i> = 2,44 Hz, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2

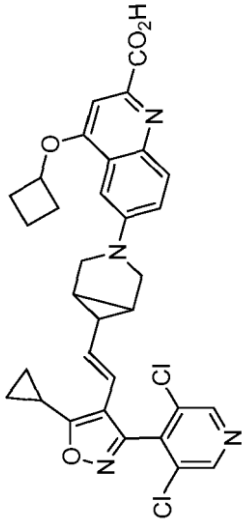
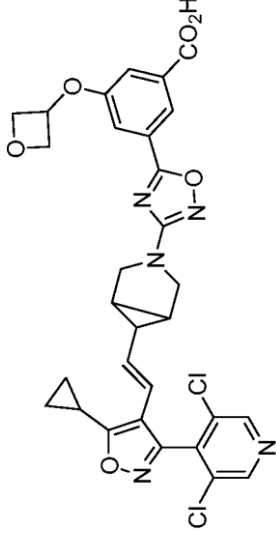
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
130		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 602,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 50; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 9,46 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 6,82 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1H), 6,04-6,16 (m, 1H), 5,28 (t, <i>J</i> = 7,26 Hz, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 9,90 Hz, 2H), 3,46-3,55 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,76 (s a, 2H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 4H).</p>	A2
131		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 580,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 73; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,62 (s, 2H), 8,14 (t, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,76-7,51 (m, 2H), 6,05 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,16-0,99 (m, 4H).</p>	H

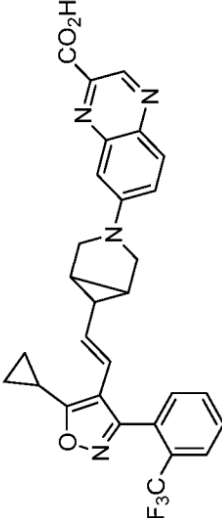
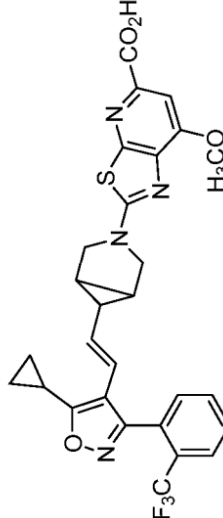
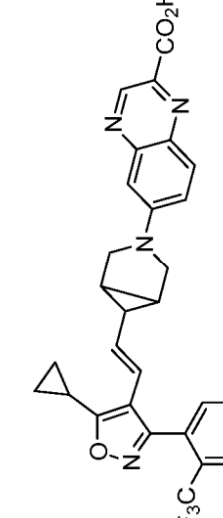
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
134		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 604,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 15; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,14 (d a, J = 8,53 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,55 (d a, J = 9,08 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 7,15 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,06-6,14 (m, 1H), 5,82 (s a, 1H), 5,15-5,26 (m, 3H), 4,90 (dd a, J = 4,54, 7,29 Hz, 2H), 3,76 (d a, J = 10,18 Hz, 2H), 3,52 (d a, J = 9,08 Hz, 2H), 2,22 (s a, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,10-1,19 (m, 4H).</p>	A2
135		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 416; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (d a, J = 7,70 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,78 (d a, J = 7,70 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 7,43 Hz, 1H), 7,22 (d a, J = 7,70 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,03-6,11 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 8,94, 16,09 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,65 (d a, J = 9,90 Hz, 2H), 3,37 (d a, J = 8,80 Hz, 2H), 2,31 (d a, J = 4,95 Hz, 1H), 1,71 (s a, 2H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,11 - 1,18 (m, 2H), 1,06 (d a, J = 2,48 Hz, 2H).</p>	A2

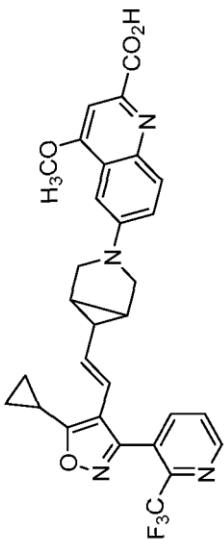
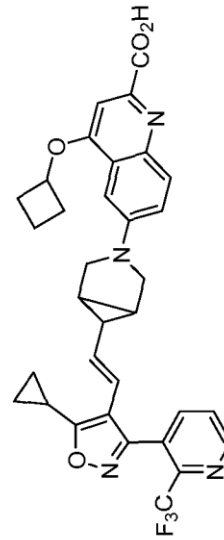
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
136		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 603,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 20; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,72 (s, 2H), 8,28-7,99 (m, 1H), 7,62-7,34 (m, 2H), 7,02 (s a, 1H), 6,15 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,48 (td, J = 3,4, 2,0 Hz, 2H), 3,13 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,81 (s a, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,29 (s a, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 4H).</p>	A2
137		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 622,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 932; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 5,11-5,00 (m, 2H), 4,87-4,76 (m, 2H), 3,81 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,22-0,72 (m, 4H).</p>	H

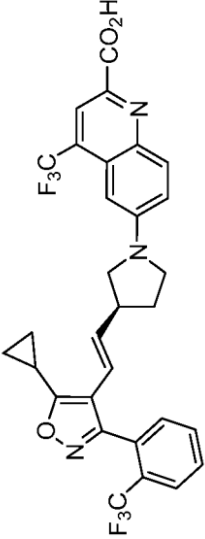
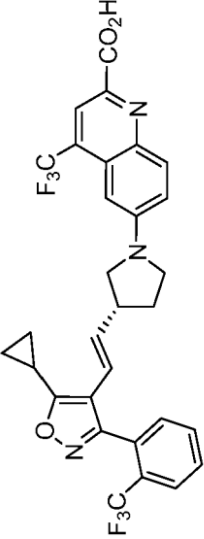
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
138		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 2470; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,07 (s, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 7,67-7,81 (m, 2H), 7,41- 7,54 (m, 2H), 6,98 (s a, 1H), 6,02-6,17 (m, 1H), 5,20 (dd, <i>J</i> = 8,80, 16,07 Hz, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 10,12 Hz, 2H), 3,46-3,56 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,08-1,22 (m, 4H).</p>	A2
139		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 569,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 163; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (s a, 2H), 3,71 (d a, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 2,24 (s a, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 4H).</p>	A1
140		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 533,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 142; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,19 (s, 1H), 7,96 (d a, <i>J</i> = 9,02 Hz, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1H), 6,04-6,14 (m, 1H), 5,21 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 10,56 Hz, 2H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 1,76, 8,36 Hz, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,74 (s a, 2H), 1,32 - 1,39 (m, 1H), 1,10- 1,19 (m, 4H).</p>	A2

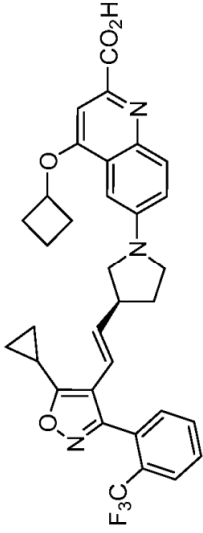
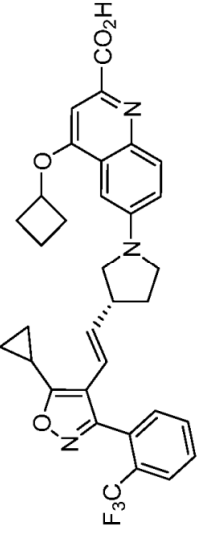
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
141		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 563,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 98; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,93 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,68 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,40-2,21 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 1,31-0,95 (m, 4H).</p>	A2
142		<p>EM (IEN): <i>m/z</i> 603,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 54; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,93 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,26 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 5,15 (p, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 2H), 2,38-2,39 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,97 - 1,6 (m, 4H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 1,25-1,00 (m, 4H).</p>	A2

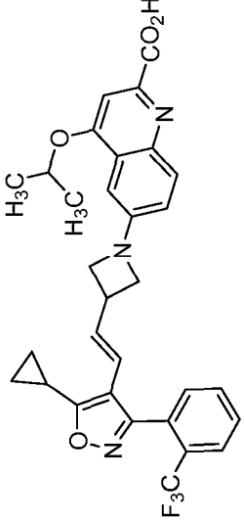
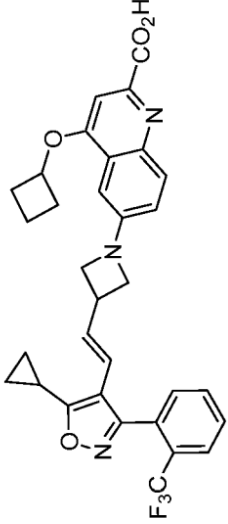
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
145		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 588,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 419; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,32 (s a, 1H), 7,29-7,92 (m, 6H), 6,48-6,64 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,35-5,52 (m, 1H), 2,99 (s a, 2H), 2,34 (dd a, J = 4,27, 8,85 Hz, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,13-1,18 (m, 2H), 1,07 (d a, J = 2,44 Hz, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2
146		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 588,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 22; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,78 (d a, J = 7,63 Hz, 1H), 7,70 (d a, J = 7,63 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 7,32 Hz, 1H), 7,37 (d a, J = 6,10 Hz, 1H), 6,58 (s a, 1H), 6,17 (d a, J = 16,17 Hz, 1H), 5,37-5,49 (m, 1H), 2,98 (d a, J = 4,58 Hz, 2H), 2,32 (d a, J = 4,27 Hz, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,12 (d a, J = 7,93 Hz, 2H), 1,04 (s a, 2H), las señales adicionales se perdieron debido a la supresión de la señal de agua.</p>	A2

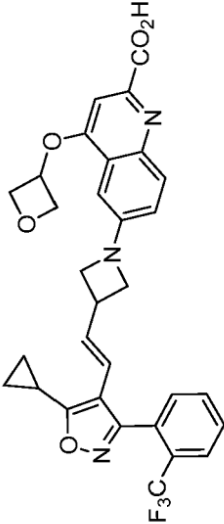
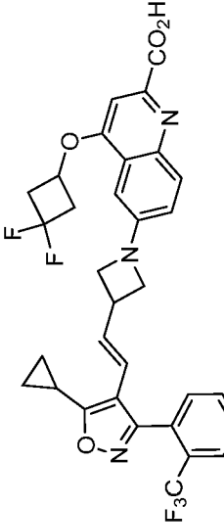
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
147		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 590,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 139; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,11 (d a, J = 9,24 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H), 6,23 (d, J = 16,07 Hz, 1H), 5,49-5,60 (m, 1H), 5,27 (t a, J = 7,15 Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,43 (t a, J = 6,71 Hz, 2H), 3,08 (d a, J = 5,72 Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,42 (ddd, J = 2,64, 7,43, 9,96 Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,80 (dd a, J = 8,14, 12,32 Hz, 1H), 1,12-1,22 (m, 5H).</p>	A2
148		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 590,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 2; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,11 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,07 Hz, 1H), 5,49-5,60 (m, 1H), 5,27 (t a, J = 7,15 Hz, 1H), 3,59 (d a, J = 1,76 Hz, 1H), 3,43 (dd a, J = 5,94, 7,70 Hz, 2H), 3,03-3,11 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,42 (s a, 2H), 2,16-2,31 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,17 (dtd, J = 2,42, 5,45, 11,11 Hz, 5H).</p>	A2

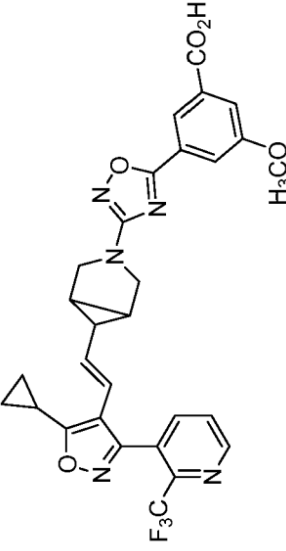
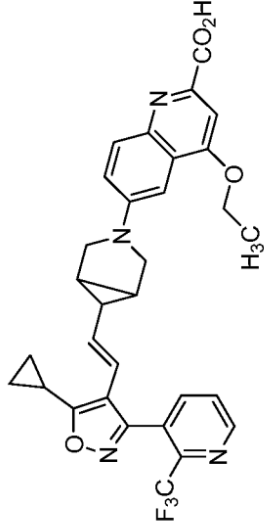
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
149		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 164; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,14 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,49 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 5,26 (dt, J = 12,0, 5,8 Hz, 1H), 4,27 (t a, J = 7,8 Hz, 2H), 3,72 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,25-1,14 (m, 4H).</p>	A2
150		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 576,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 58; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,13 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 16,0, 8,3 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (t a, J = 7,7 Hz, 2H), 3,72 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,03 (c, J = 10,3 Hz, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 4H).</p>	A2

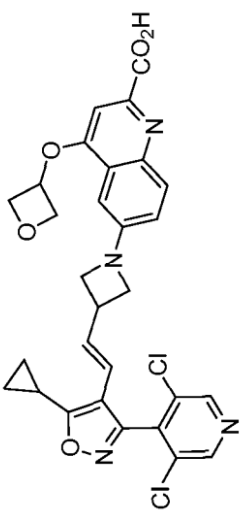
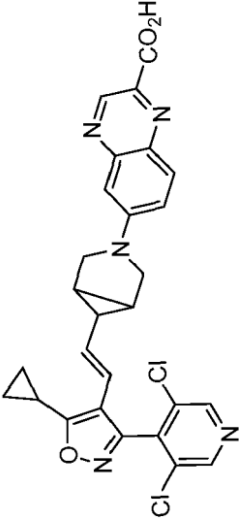
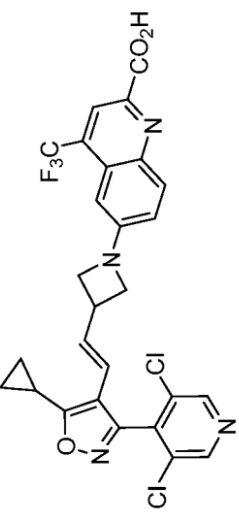
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
151		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 578,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 96; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,82 (s a, 1H), 7,95 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,79 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 5,05 (t a, J = 5,8 Hz, 2H), 4,71 (s a, 2H), 4,42 (s a, 2H), 4,07 (s a, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H), 0,78-0,57 (m, 4H).</p>	A2
152		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 612,4 [M+H]⁺; CE₅₀ = 228; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,13 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,27 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,71 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 4H).</p>	A2

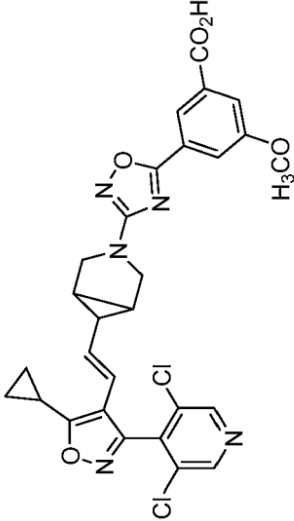
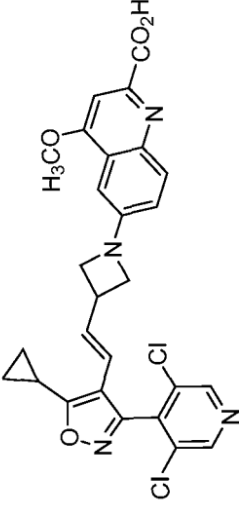
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
155		<p>CE₅₀ = 784; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,46 (dt, J = 10,1, 2,0 Hz, 2H), 2,33 (tt, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 1,38 (dt, J = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 1,30-0,83 (m, 4H).</p>	H
156		<p>EM (IEN) m/z: 577,5 [M+H]⁺; CE₅₀ = 43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,47-3,15 (m, 2H), 2,26 (ddt, J = 10,1, 8,2, 4,2 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (dt, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 1,17-1,05 (m, 2H), 1,05-0,92 (m, 2H).</p>	A2

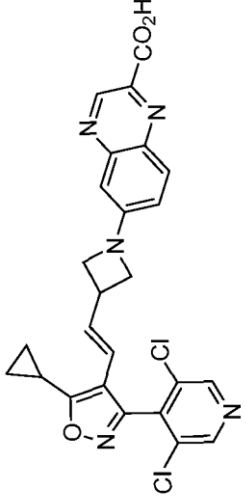
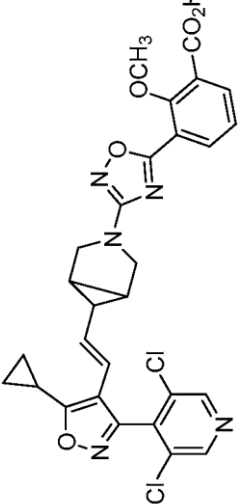
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
160		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 579,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 65; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,64 (s, 2H), 8,08 (d a, J = 7,98 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,21 (d a, J = 15,13 Hz, 1H), 5,79 - 5,87 (m, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,20 (s a, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,57 (s a, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,22 (s a, 4H).</p>	A2
161		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 534,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 192; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,22 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,98 (d a, J = 9,46 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 2,64, 9,46 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 15,85 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 8,58, 16,07 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 10,34 Hz, 2H), 3,59 (d a, J = 10,12 Hz, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,82 (s a, 2H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,82 Hz, 4H).</p>	A2
162		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 575,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 150; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,71 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,42, 9,24 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (dd, J = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 8,14, 16,07 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 5,94, 7,92 Hz, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 1,13-1,28 (m, 4H).</p>	A2

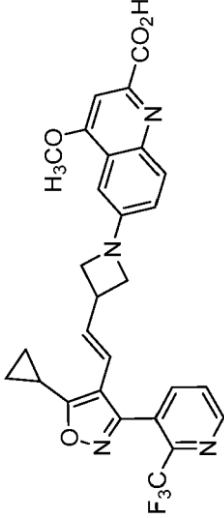
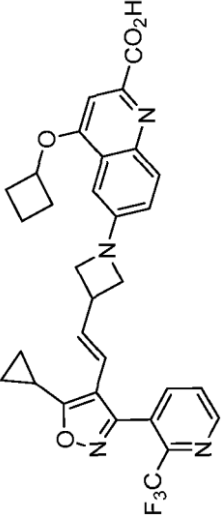
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
165		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 582,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 222; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,04 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, <i>J</i> = 16,4, 1,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, <i>J</i> = 16,3, 6,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 2H), 2,91 (td, <i>J</i> = 12,6, 2,7 Hz, 2H), 2,32 (tt, <i>J</i> = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 2H), 1,28-1,06 (m, 4H), 1,06-0,99 (m, 2H).</p>	H
166		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 29; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,62 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,16 (d a, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,18 (d a, <i>J</i> = 15,96 Hz, 1H), 5,80 (dd, <i>J</i> = 8,25, 15,96 Hz, 1H), 4,20-4,33 (m, 5H), 3,75 (t a, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,56 (d a, <i>J</i> = 6,88 Hz, 1H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,18-1,25 (m, 4H).</p>	A2

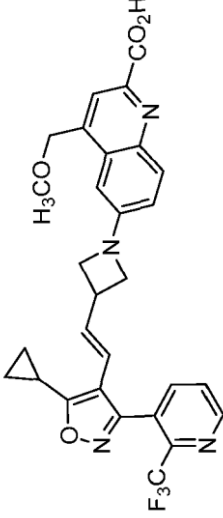
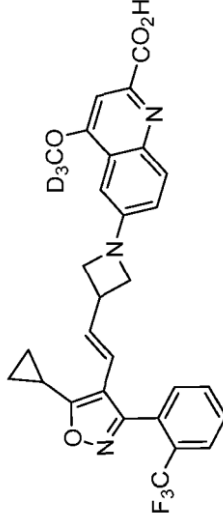
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
167		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 508,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 308; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 9,21 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 9,24 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 2,64, 9,24 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 6,32 (dd, <i>J</i> = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 1H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,47 Hz, 2H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 6,05, 8,47 Hz, 2H), 3,60 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,16-1,25 (m, 4H).</p>	A2
168		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 580,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1101; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 3,47 (dt, <i>J</i> = 10,0, 1,9 Hz, 2H), 2,44-2,26 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 1,27-0,95 (m, 4H).</p>	H

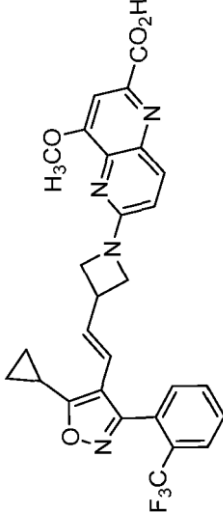
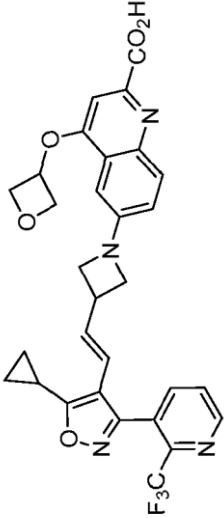
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
169		<p>EM (IEN) m/z: 537,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 223; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,83 (dd, J = 1,10, 4,84 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,10, 7,92 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 4,73, 7,81 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 2,53, 9,35 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 8,36, 16,07 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,26 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 5,94, 7,92 Hz, 2H), 3,48-3,62 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,12-1,24 (m, 4H).</p>	A2
170		<p>EM (IEN) m/z: 577,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 50; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,83 (s a, 1H), 7,93-8,18 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,25 (d a, J = 15,85 Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,46-3,64 (m, 1H), 2,70 (s a, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,18-2,35 (m, 1H), 1,81-2,09 (m, 2H), 1,06-1,29 (m, 4H).</p>	A2

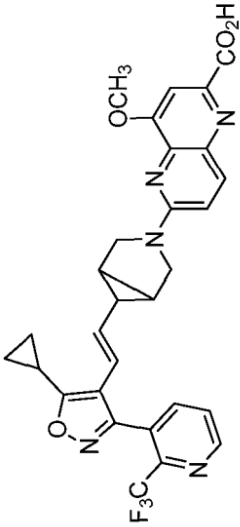
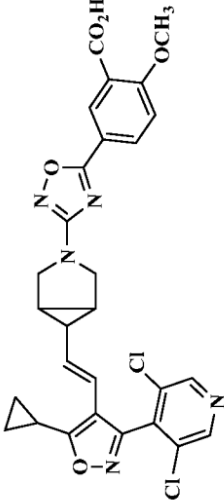
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
171		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 551,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 65; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,84 (d a, J = 4,18 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d a, J = 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d a, J = 7,70 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 4,73, 7,81 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,59 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,81-5,89 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,28 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 3,76 (t a, J = 6,82 Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,30 (s, 1H), 1,11-1,26 (m, 4H).</p>	A2
172		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 29; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,99 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 4,12 (t a, J = 7,8 Hz, 2H), 3,57 (t a, J = 6,5 Hz, 2H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,13-1,02 (m, 4H).</p>	A2

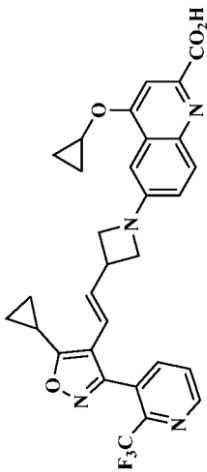
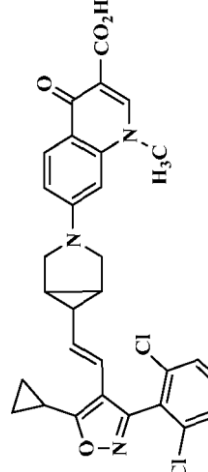
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nm) y RMN	Método
173		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 375; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 15,8, 8,3 Hz, 1H), 4,55 (t a, J = 9,0 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,05 (dd a, J = 9,3, 6,2 Hz, 2H), 3,63-3,54 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 4H).</p>	A2
174		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 579,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 324; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,84 (d a, J = 4,13 Hz, 1H), 8,13 (d a, J = 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d a, J = 7,43 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 4,68, 7,70 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 15,96 Hz, 1H), 5,78-5,89 (m, 2H), 5,20 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 4,89 (dd a, J = 4,54, 7,57 Hz, 2H), 4,29 (t a, J = 7,84 Hz, 2H), 3,77 (d a, J = 6,88 Hz, 2H), 3,51-3,63 (m, 1H), 2,30 (s a, 1H), 1,18-1,22 (m, 2H), 1,16 (d a, J = 3,03 Hz, 2H).</p>	A2

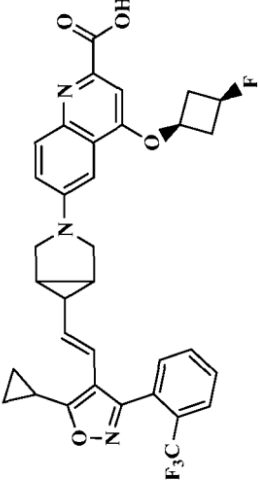
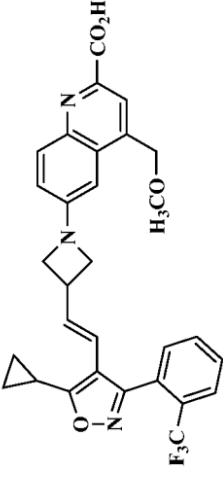
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
175		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1891; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,88-8,76 (m, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,11-3,85 (m, 2H), 3,72 (dt, <i>J</i> = 11,3, 2,0 Hz, 2H), 2,25 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,36 (dt, <i>J</i> = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,31-0,96 (m, 4H).</p>	A2
176		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1347; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (s, 2H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,28 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,45 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 2,43 - 2,26 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,22-0,94 (m, 4H).</p>	H

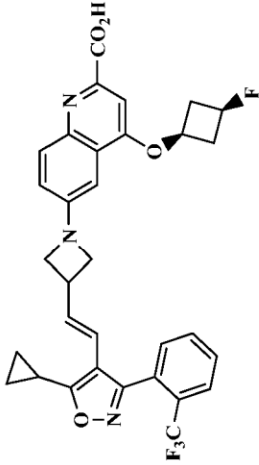
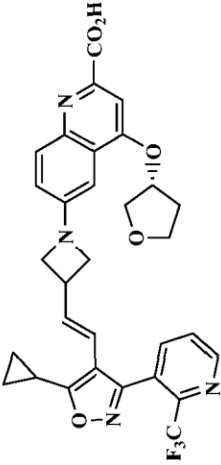
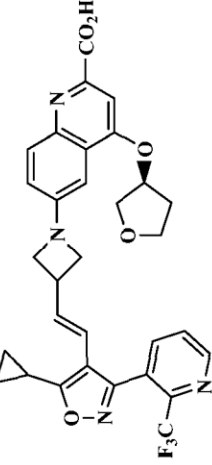
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
178		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 563,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 37; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,84 (d, <i>J</i> = 3,74 Hz, 1H), 8,14 (d a, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 4,84, 7,92 Hz, 1H), 7,31 (d a, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1H), 6,19-6,34 (m, 1H), 5,83 (dd, <i>J</i> = 8,14, 16,07 Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,27 (t a, <i>J</i> = 8,03 Hz, 2H), 3,74 (s a, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 2H), 1,04 (s a, 2H).</p>	A2
180		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 563,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 276; RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,31 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,38 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,39 (dt, <i>J</i> = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 1,26-0,99 (m, 4H).</p>	A2

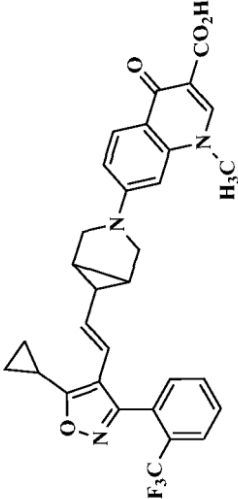
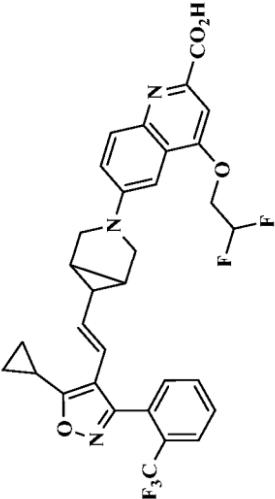
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
185		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 620,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 11; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 5,06 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 5,00-4,89 (m, 2H), 3,77 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,66-3,48 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,72-2,52 (m, 1H), 2,24 (tt, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,38 (dt, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,29-0,97 (m, 4H).</p>	A2
186		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 550,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 228; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,22 (s a, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,25 (d a, J = 16,0 Hz, 1H), 5,82 (dd a, J = 15,7, 8,3 Hz, 1H), 4,93 (s a, 2H), 4,26 (t a, J = 7,4 Hz, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 4H).</p>	A2

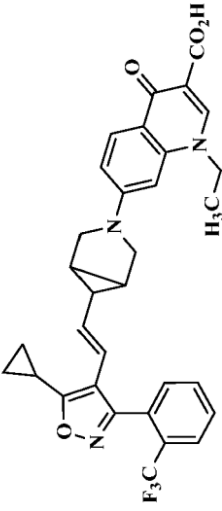
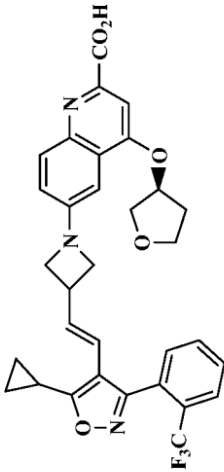
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
187		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 594,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 348; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,14 (d a, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 5,08-4,90 (m, 2H), 4,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,29 (td, J = 7,0, 3,9 Hz, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 4H).</p>	A2
188		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 593,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1690; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,84 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 8,13 (d a, J = 8,58 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 4,73, 7,81 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (d a, J = 8,36 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,26 (d, J = 16,07 Hz, 1H), 5,85 (d a, J = 8,14 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 2H), 3,96 (d a, J = 4,84 Hz, 1H), 3,75 (t a, J = 6,38 Hz, 2H), 3,56 (d a, J = 6,16 Hz, 1H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 4H).</p>	A2
189		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 593,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 650; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,80-8,87 (m, 1H), 8,14 (d a, J = 9,24 Hz, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 4,73, 8,03 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 2,20, 9,24 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 8,36, 16,07 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,28 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 4,18-</p>	A2

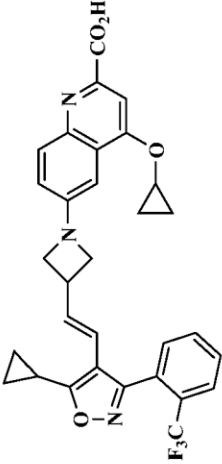
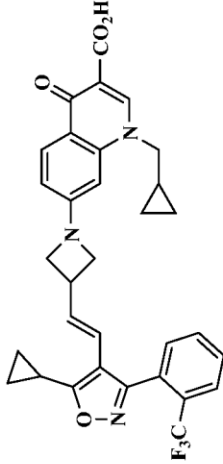
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
190		<p>4,23 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 3,96 (d a, J = 4,84 Hz, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,25-2,37 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 4H).</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 376; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,80-7,66 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 16,1, 9,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 2H).</p>	A2
191		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 512,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 40; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,84-7,69 (m, 3H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73-6,27 (m, 1H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 13,8, 3,4 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,24 (tt, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,72-1,82 (m, J = 3,1 Hz, 2H), 1,37 (dt, J = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 1,20-1,12 (m, 4H).</p>	A2

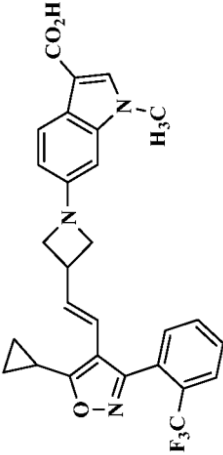
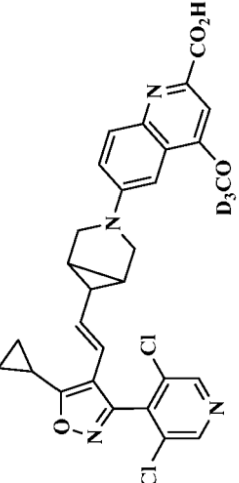
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
192		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 576,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1320; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88-7,67 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,47 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (dt, <i>J</i> = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,11-0,94 (m, 2H).</p>	A2
193		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 592,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 343; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,15 (d a, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,25 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,32-4,19 (m, 3H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,98 (td, <i>J</i> = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 3,72 (t a, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 4H).</p>	A2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
196		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 53; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,01 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 15,8, 8,4 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 4H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 2H).</p>	A2
197		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 602,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 373; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 1H), 1,34 (dt, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,66-0,51 (m, 2H), 0,51-0,41 (m, 2H).</p>	A2

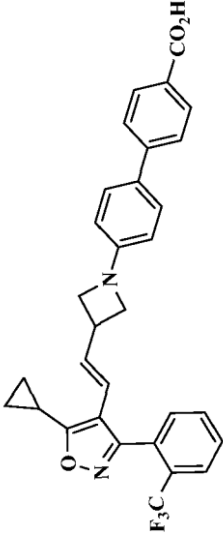
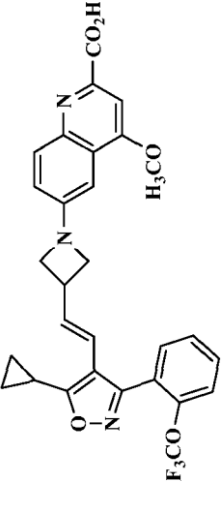
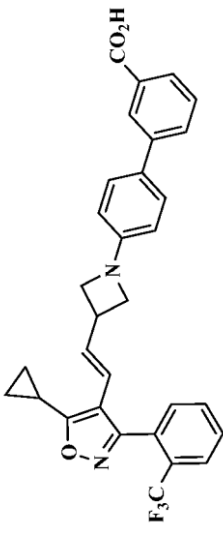
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
201		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 508,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 178; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,23 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 4,19 (t a, J = 7,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 4H).</p>	A2
202		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 566,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 30; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,74 (s, 2H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,44 (dt, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 1,28-0,96 (m, 4H).</p>	A2

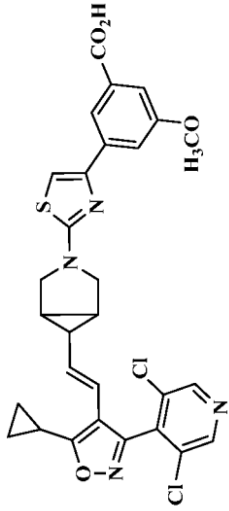
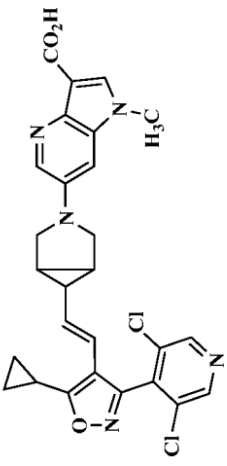
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
203		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 621,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 16; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,63 (s, 2H), 8,04 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 5,04-4,78 (m, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 3,51-3,30 (m, 2H), 3,08-3,31 (m, 2H), 2,62-2,33 (m, 2H), 2,17 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,33 (dt, <i>J</i> = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 1,28-0,96 (m, 4H).</p>	A2
204		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 621,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 19; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,74 (s, 2H), 8,17 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,60-5,35 (m, 2H), 5,31 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 3,56 (d, <i>J</i> = 10,1, 2H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,29 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 1H), 1,31-0,99 (m, 4H).</p>	A2

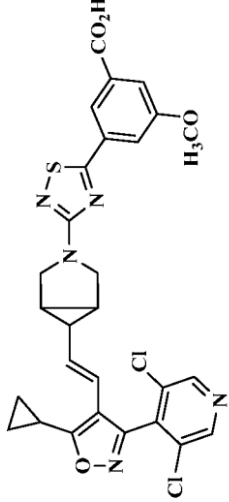
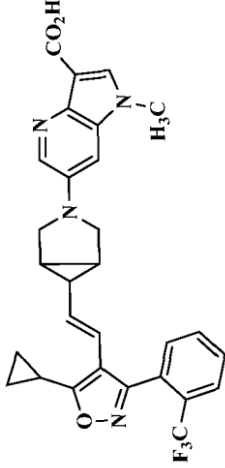
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
205		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 531,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 189; RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,97-7,93 (m, 3H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 6,49 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H).</p>	A2
206		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 552,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 216; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,09-8,17 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,31 (dd a, <i>J</i> = 1,87, 9,13 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 16,07 Hz, 1H), 6,00 (dd, <i>J</i> = 8,36, 16,07 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,27-4,31 (m, 2H), 3,78 (t a, <i>J</i> = 6,82 Hz, 2H), 3,54-3,64 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,11-1,22 (m, 4H).</p>	A2
207		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 531,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 64; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,09 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,87-7,74 (m, 4H), 7,57 - 7,49 (m, 4H), 6,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> = 16,0, 7,7 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H).</p>	A2

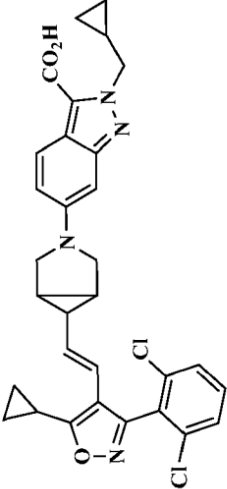
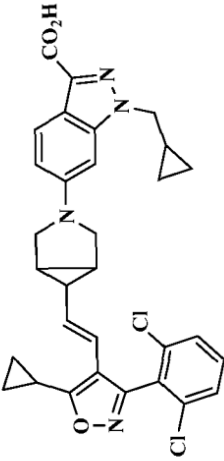
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
208		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 595,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 247; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,73 (s, 2H), 7,98 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 2,28 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,47 (dt, <i>J</i> = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 1,29-0,93 (m, 4H).</p>	K
209		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 536,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 472; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,62 (s, 2H), 8,16 (s a, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,20 (dd a, <i>J</i> = 15,8, 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s a, 3H), 3,63 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,23- 2,11 (m, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,12-1,05 (m, 4H).</p>	A2

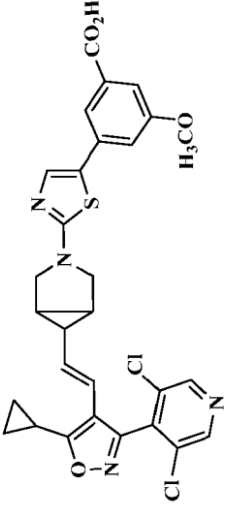
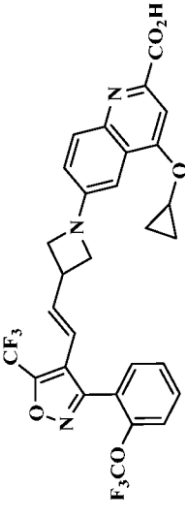
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
210		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 596,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 670; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,74 (s, 2H), 8,10 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (dt, <i>J</i> = 10,6, 2,0 Hz, 2H), 2,28 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 4H).</p>	L
211		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,3 [M+H]⁺; CE₅₀ = 154; RMN (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,81- 7,71 (m, 3H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 8,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (d a, <i>J</i> = 9,4 Hz, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 4H).</p>	A2

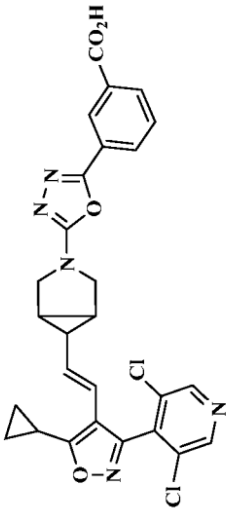
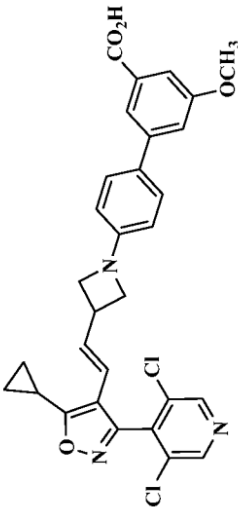
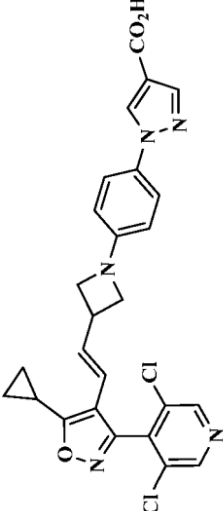
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
212		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 575,2 [M+H]⁺; CE₅₀ = 21; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7,92 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 6,88 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,65 (s a, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 4H), 0,56 -0,48 (m, 4H).</p>	A2
213		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 575,2; [M+H]⁺; CE₅₀ = 18; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,69 (s a, 2H), 1,43 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,20 - 1,15 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H).</p>	A2

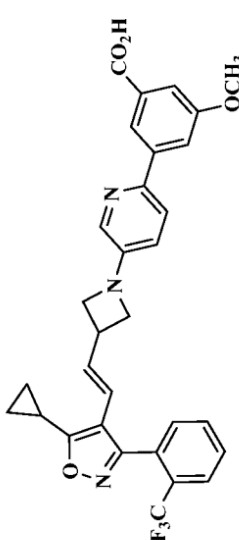
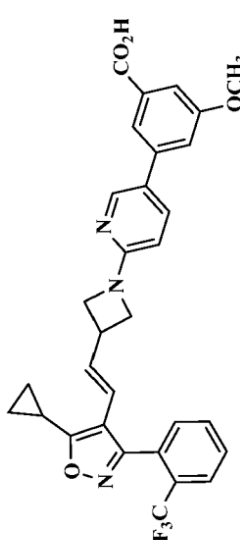
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
216		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 595,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 202; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,62 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,08 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,20 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 3,65 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 2,16 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,38 (dt, <i>J</i> = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 1,17-0,87 (m, 4H).</p>	N
217		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 606,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1400; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 2,20, 8,80 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,40 (d a, <i>J</i> = 16,23 Hz, 1H), 5,90-6,05 (m, 1H), 4,38 (d a, <i>J</i> = 3,30 Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 1H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,03 (s a, 2H).</p>	A2

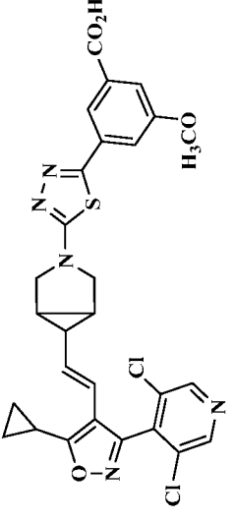
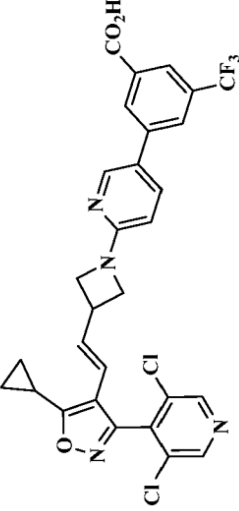
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
218		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 550,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1600; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,67 (s, 2H), 8,48-8,51 (m, 1H), 8,14 (td, <i>J</i> = 1,35, 7,87 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1H), 6,10 (d, <i>J</i> = 15,85 Hz, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 8,47, 15,96 Hz, 1H), 3,84 (d, <i>J</i> = 10,12 Hz, 2H), 3,71 (d a, <i>J</i> = 10,56 Hz, 2H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,44 (td, <i>J</i> = 3,22, 8,53 Hz, 1H), 1,20 (s, 2H), 1,18 (s, 2H).</p>	A2
219		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 117; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,72 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (d a, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2H), 6,26 (d, <i>J</i> = 15,96 Hz, 1H), 5,84 (dd, <i>J</i> = 8,25, 15,96 Hz, 1H), 4,09 (t a, <i>J</i> = 7,43 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (t a, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,46 (d a, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 4H).</p>	A2
220		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 522,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 107; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,72 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,21-6,31 (m, 1H), 5,84 (dd, <i>J</i> = 8,25, 15,96 Hz, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 7,43 Hz, 2H), 3,55 (t, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 1,17-1,24 (m, 4H).</p>	A2

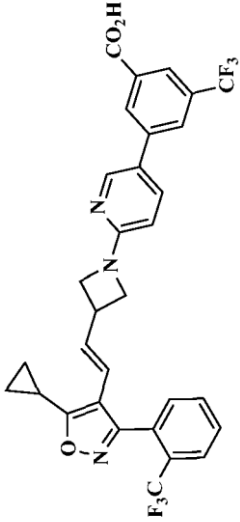
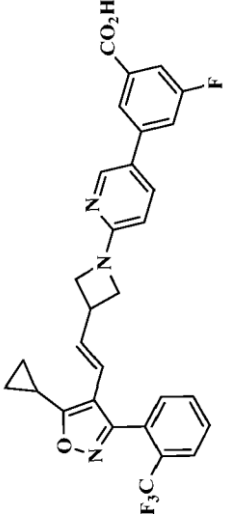
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
221		<p>CLEM, FXR CE₅₀ (nM) y RMN</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,1 [M+H]⁺; CE₅₀ 56; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 16,0, 8,3 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,45 (m, 3H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,12 - 1,07 (m, 2H).</p>	
222		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 562,2 [M+H]⁺; CE₅₀ 34; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (da, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,71 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,57 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,0, 0,8 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,12 - 1,07 (m, 2H).</p>	

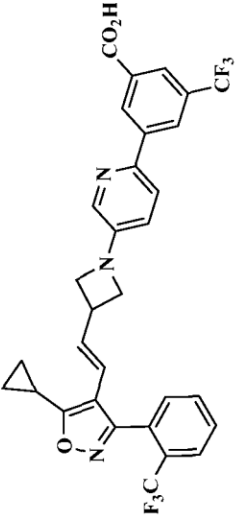
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
223		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 596,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 1400; RMN ¹H (500 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,70-8,75 (m, 2H), 7,94 (t, J = 1,38 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,38, 2,48 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 15,96 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 8,67, 16,09 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 4H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,42-1,47 (m, 1H), 1,20 (td, J = 2,68, 8,39 Hz, 2H), 1,16 (td, J = 2,68, 5,09 Hz, 2H).</p>	A2
224		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 601,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 166; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,73 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 2,31, 9,13 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 8,47, 15,96 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 6,16, 9,02 Hz, 2H), 3,61-3,72 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 2,86, 5,39, 8,25 Hz, 1H), 1,18-1,26 (m, 4H).</p>	A2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nM) y RMN	Método
225		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,0 [M+H]⁺; CE₅₀ = 6; RMN 1H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,44-8,48 (m, 1H), 8,25-8,30 (m, 2H), 8,20-8,25 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 6,24 - 6,30 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 8,53, 15,96 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 6,19, 8,94 Hz, 2H), 3,62 (d a, J = 7,98 Hz, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,13-1,25 (m, 4H).</p>	A2
226		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 550,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 14; RMN 1H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,19-8,26 (m, 2H), 8,07 (t, J = 1,43 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 1,76, 9,68 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,28 (dd, J = 0,88, 16,07 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 8,36, 16,07 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 6,16, 9,24 Hz, 2H), 3,58-3,69 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,16-1,23 (m, 4H).</p>	A2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CLEM, FXR CE ₅₀ (nm) y RMN	Método
227		<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 600,1 [M+H]⁺; CE₅₀ = 4; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,26 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 2,86, 8,80 Hz, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 16,07 Hz, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 1H), 4,23 (t, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,18 (tdd, <i>J</i> = 2,45, 8,31, 11,22 Hz, 4H).</p>	A2

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los compuestos mostrados a modo de ejemplo de la presente invención se sometieron a ensayo en el ensayo de indicador transitorio humano de FXR/Gal4-luciferasa, y los resultados de ensayo se describieron en la Tabla 1.

5 Se usó un sistema de indicador de constructo de fusión Gal4-hFXR como el ensayo primario para caracterizar la actividad del compuesto. Un constructo que incluía 5 copias del elemento de respuesta del promotor de Gal4 de un ADNc indicador de luciferasa de luciérnaga se expresó de manera estable en células HEK293. Esta línea celular indicadora se mantuvo medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco) complementado con solución de penicilina-estreptomina (P/S) al 1 %, zeocina 500 µg/ml y suero bovino fetal tratado con carbón/dextrano al 10 % (cs-FBS) a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. Se construyó otro plásmido en el que el promotor de citomegalovirus humano en el vector pcDNA3.1 dirige la expresión del ADNc que codifica una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión a ADN del factor de transcripción Gal4 fusionado con el dominio de unión a ligando del FXR humano.

15 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 conseguir 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 Lipofectamina 2000 (Thermo-Fisher) en 1,87 ml de Opti-MEM, y añadiendo entonces la solución de ADN diluida a la solución de Lipofectamina 2000 diluida e incubando a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. La mezcla se diluye adicionalmente con 10 ml de una solución compuesta por DMEM, cs-FBS al 10 % y P/S al 1 % inmediatamente antes de transferirse a las células. El medio de cultivo de mantenimiento se aspira de las células y la mezcla de transfección final se añade antes de incubarse las células durante una noche a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. Este protocolo puede ampliarse y las células transfectadas de manera transitoria pueden crioconservarse en un formato listo para ensayo.

20 Para someter a prueba los compuestos, se dosifican 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 de fondo transparente Corning/Costar. Las células transfectadas se recogen, se cuentan y se diluyen de manera que se siembran 10-25.000 células en 25 µl en cada pocillo de la placa de ensayo de compuestos de 384 pocillos. Las células tratadas con compuesto se incuban durante una noche a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. 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 células tratadas con DMSO solo se restan de todos los recuentos sin procesar y los valores corregidos se convierten en un porcentaje de la respuesta control conseguida con GW-4064 8 µM. Estos datos se ajustan a una ecuación logarítmica de 4 parámetros de respuesta a agonista para calcular un valor CE₅₀.

Ensayo de ratón agudo *In Vivo*:

40 Ratones C57BL6/NTac macho, que pesan 25-28 g, se adquieren de Taconic Labs (Hudson, NY) y se mantienen con dieta de roedor de proteína al 18 % Teklad Global (Harlan Laboratories). Después de 1 semana de aclimatación, los ratones se clasifican en grupos basándose en el peso corporal. Se administra a los ratones una única dosis oral de vehículo o compuesto experimental. La exposición a compuesto sistémica se evalúa en plasma derivado de sangre extraída a través de la vena submandibular 1 hora después de la dosis y a la finalización del estudio (6 h). A la finalización del estudio, los animales se sacrificaron y se diseccionaron rápidamente. El lóbulo medio del hígado se divide, homogeneizándose una mitad y analizándose para determinar la exposición a compuesto, y la otra mitad se conserva en RNAlater (Thermo-Fisher Scientific). El íleo se disecciona también y se conserva en RNAlater. Las muestras de tejido en RNAlater se homogeneizan con perlas MP Biomedicals. Se extrae ARN usando el kit de aislamiento de ARN total MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La concentración de ARN se determina con el espectrofotómetro NanoDrop 8000 (Thermo Fisher). Se realiza la transcripción inversa con el kit de síntesis de ADNc SuperScript® VIL0 de Invitrogen de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realiza PCR en tiempo real con mezcla madre de RCR Taqman de Applied Biosystems de acuerdo con el protocolo del fabricante. Todos los cebadores se adquieren de Thermo-Fisher Scientific. Los genes de ratón analizados incluyen Nr0b2 (que codifica el compañero de heterodímero pequeño, SHP), Abcb11 (que codifica la bomba de excreción de sales biliares, BSEP), Cyp7a1, y Cyp8b1 en el hígado, y Fgf15, Fabp6 (que codifica la proteína de unión a ácido biliar, I-BABP), Slc51a (que codifica la subunidad alfa de transportador de soluto orgánico, OSTA) y Slc51b (que codifica la subunidad beta de transportador de soluto orgánico, OSTB) en el íleo. Los cambios significativos estadísticos en la expresión génica de FGF15 se expresan como aumento en veces y la expresión de CYP_{7A1} como una reducción en porcentaje relativa al control de vehículo.

60 La presente invención se puede realizar de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden considerarse conjuntamente con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización

adicional.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

- 5 Los compuestos mostrados a modo de ejemplo de la presente invención se sometieron a ensayo en el ensayo de indicador transitorio humano de FXR/Gal4-luciferasa, y los resultados de ensayo se describieron en la sección de EJEMPLOS anteriormente en el presente documento.

10 Se usó un sistema de indicador de constructo de fusión Gal4-hFXR como el ensayo primario para caracterizar la actividad del compuesto. Un constructo que incluía 5 copias del elemento de respuesta del promotor de Gal4 de un ADNc indicador de luciferasa de luciérnaga se expresó de manera estable en células HEK293. Esta línea celular indicadora se mantuvo 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 al 10 % (cs-FBS) a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. Se construyó otro plásmido en el que el promotor de citomegalovirus humano en el vector pcDNA3.1 dirige la expresión del ADNc que codifica una proteína de fusión
15 compuesta por el dominio de unión a ADN del factor de transcripción Gal4 fusionado con el dominio de unión a ligando del FXR humano.

20 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 conseguir 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 Lipofectamina 2000 (Thermo-Fisher) en 1,87 ml de Opti-MEM, y añadiendo entonces la solución de ADN diluida a la solución de Lipofectamina 2000 diluida e incubando a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. La mezcla se diluye adicionalmente con 10 ml de una solución compuesta por DMEM, cs-FBS al 10 % y P/S al 1 % inmediatamente antes de transferirse a las células. El medio de cultivo de mantenimiento se aspira de las células y la mezcla de transfección final se añade antes de incubarse las células durante una noche a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. Este protocolo puede ampliarse y las células transfectadas de manera transitoria pueden criopreservarse en un formato listo para ensayo.

30 Para someter a prueba los compuestos, se dosifican 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 de fondo transparente Corning/Costar. Las células transfectadas se recogen, se cuentan y se diluyen de manera que se siembran 10-25.000 células en 25 µl en cada pocillo de la placa de ensayo de compuestos de 384 pocillos. Las células tratadas con compuesto se incuban durante una noche a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada. 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 células tratadas con DMSO solo se restan de todos los recuentos sin procesar y los valores corregidos se convierten en un porcentaje de la respuesta control conseguida con GW-4064 8 µM. Estos datos se ajustan a una ecuación logarítmica de 4 parámetros de respuesta a agonista para calcular un valor CE₅₀.

40 Ejemplo de ensayo *in vivo*: PK/PD de ratón agudo

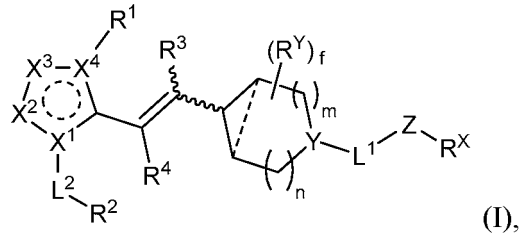
45 R ratones C57BL6/NTac macho, que pesan 25-28 g, se adquieren de Taconic Labs (Hudson, NY) y se mantienen con dieta de roedor de proteína al 18 % Teklad Global (Harlan Laboratories). Después de 1 semana de aclimatación, los ratones se clasifican en grupos basándose en el peso corporal. Se administra a los ratones una única dosis oral de vehículo o compuesto experimental. La exposición a compuesto sistémica se evalúa en plasma derivado de sangre extraída a través de la vena submandibular 1 hora después de la dosis y a la finalización del estudio (6 h). A la finalización del estudio, los animales se sacrificaron y se diseccionaron rápidamente. El lóbulo medio del hígado se divide, homogeneizándose una mitad y analizándose para determinar la exposición a compuesto, y la otra mitad se conserva en RNAlater (Thermo-Fisher Scientific). El íleo se disecciona también y se conserva en RNAlater. Las muestras de tejido en RNAlater se homogeneizan con perlas MP Biomedicals. Se extrae ARN usando el kit de aislamiento de ARN total MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La concentración de ARN se determina con el espectrofotómetro NanoDrop 8000 (Thermo Fisher). Se realiza la transcripción inversa con el kit de síntesis de ADNc SuperScript® VIL0 de Invitrogen de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realiza PCR en tiempo real con mezcla madre de RCR Taqman de Applied Biosystems de acuerdo con el protocolo del fabricante. Todos los cebadores se adquieren de Thermo-Fisher Scientific. Los genes de ratón analizados incluyen Nr0b2 (que codifica el compañero de heterodímero pequeño, SHP), Abcb11 (que codifica la bomba de excreción de sales biliares, BSEP), Cyp7a1, y Cyp8b1 en el hígado, y Fgf15, Fabp6 (que codifica la proteína de unión a ácido biliar, I-BABP), Slc51a (que codifica la subunidad alfa de transportador de soluto orgánico, OSTA) y Slc51b (que codifica la subunidad beta de transportador de soluto orgánico, OSTB) en el íleo. Los cambios significativos estadísticos en la expresión génica de FGF15 se expresan como aumento en veces y la expresión de CYP_{7A1} como una reducción en porcentaje relativa al control de vehículo.

Tabla A. PD de ratón

N.º de ejemplo	Dosis (mg/kg)	<i>Cyp7a1</i> (factor de cambio a las 6 h con respecto a vehículo)	<i>Fgf15</i> (factor de cambio a las 6 h con respecto a vehículo)
27	30	0,10	2,8
101	3	0,06	21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

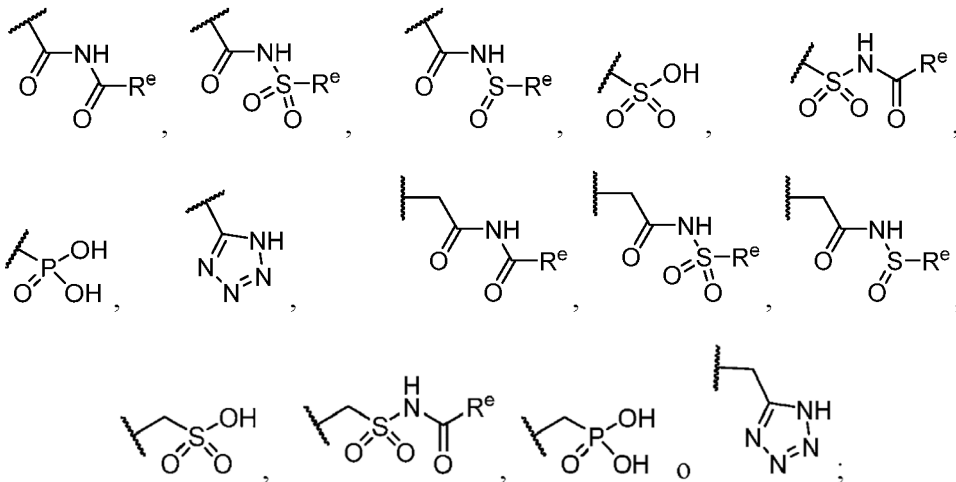


5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que:

- 10 X¹ y X⁴ son cada uno independientemente C o N;
 X² y X³ son cada uno independientemente CR⁵, N, NR⁶, O o S;
 Y es N;
 la línea recta de trazo discontinuo es un enlace covalente opcional;
 m y n son cada uno independientemente un número entero de 0, 1 o 2; con la condición de que, cuando m y n son
 15 ambos 0, entonces el enlace covalente opcional de la línea de trazo discontinuo está ausente;
 n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 Z es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de
 4 a 10 miembros, en donde el arilo, el heteroarilo, el carbociclilo y el heterociclilo están independientemente
 sustituidos con de 0 a 5 R⁸;
 20 L¹ es un enlace covalente, O, S, NR¹⁷, -S(O)₂-, alquilenos C₁₋₃, heteroalquilenos C₁₋₃, alquilenos C₂₋₄, alquilenos C₂₋₄,
 arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente
 de entre N, O y S; en donde cada uno del alquilenos, el heteroalquilenos, el arilo y el heteroarilo está
 independientemente sustituido con de 0 a 3 R¹¹;
 25 L² es un enlace covalente, O, S, NR¹⁸, alquilenos C₁₋₃ o heteroalquilenos C₁₋₃, en donde el alquilenos y el
 heteroalquilenos están independientemente sustituidos con de 0 a 3 R¹⁶,
 R^X es -L³-R^Z;
 L³ es un enlace covalente, un alquilenos C₁₋₃ o -C(O)NR¹²-CH₂-, en donde el alquilenos C₁₋₃ está sustituido con de 0
 a 3 R¹⁵;
 30 R^Z es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},

30



35

- R^e es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;
 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino, haloalquilo,
 40 hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o, como alternativa, dos R^Y, junto
 con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un resto puente; y con la condición de que, cuando Y
 es N y R^Y está unido a un átomo de carbono adyacente a Y, entonces R^Y no es halo, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi
 o haloalcoxi;
 R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅ o heterociclilo C₄₋₆, en donde el alquilo y el cicloalquilo están sustituidos con de
 0 a 3 R⁹;
 45 R² es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de
 4 a 10 miembros, en donde el arilo, el heteroarilo, el carbociclilo y el heterociclilo están independientemente

sustituídos con de 0 a 5 R¹⁰;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

5 R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

10 R⁸ y R¹⁰ son cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -OC(O)NR^cR^c, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo, el carbociclilo y el heterociclilo, por sí mismos o como parte de otro grupo, están cada uno independientemente

15 R^b es cada uno independientemente hidrógeno o R^a;

R^c es cada uno independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

20 R^d es cada uno independientemente R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterocicilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalcoxi, heterociciloxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquilo, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b o -NR^bC(NR^b)NR^cR^c;

25 R⁹ es cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ y R¹⁶ son cada uno independientemente halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₄₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

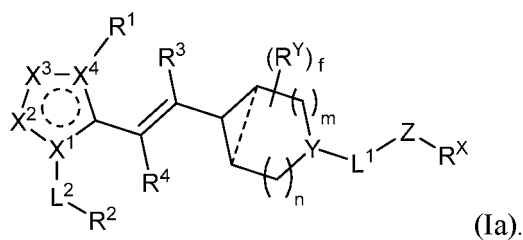
30 R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o glicosilo;

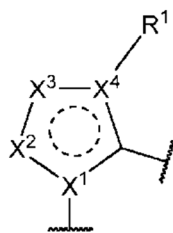
R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₄₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

35 R¹⁵ son cada uno independientemente halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi o alquilamino; o, como alternativa, dos R¹⁵, tomados junto con el o los átomos a los que están unidos, forman un resto carbociclilo o heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, que se representa por la Fórmula (Ia):

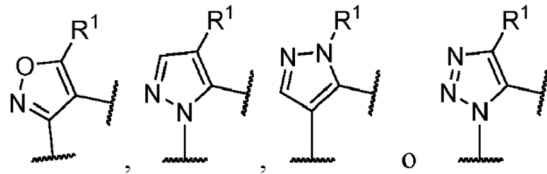


3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el

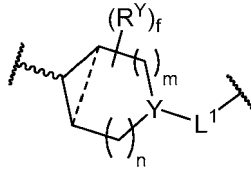


el resto es

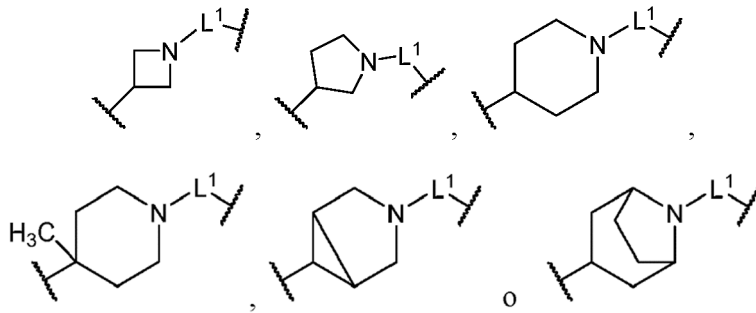
45



4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,



5 en donde el resto es:

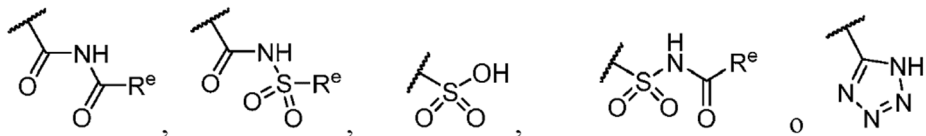


10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

15 L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo; y Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo están independientemente sustituidos con de 0 a 5 R⁸.

20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

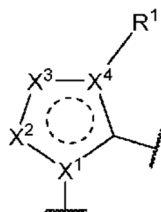
L³ es un enlace covalente o un alquileo C₁₋₂, en donde el alquileo C₁₋₂ está sustituido con de 0 a 3 R¹⁵; y R² es -CN, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



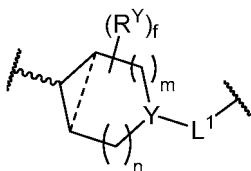
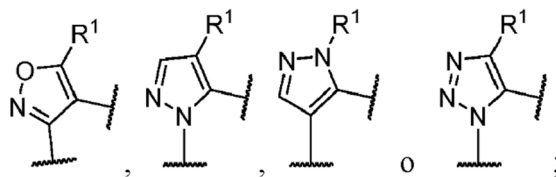
25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

30 L² es un enlace covalente: y R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos con de 0 a 3 R¹⁰.

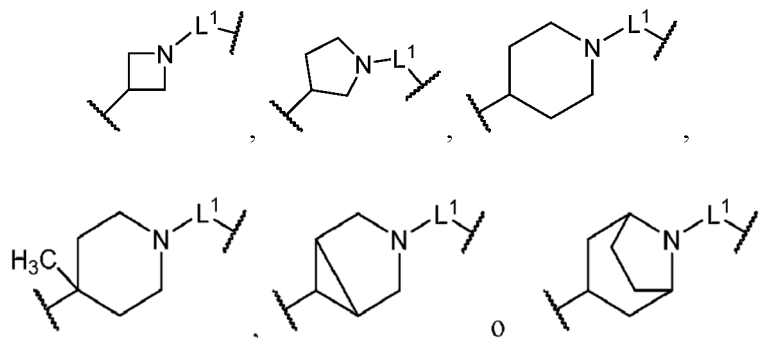
8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:



el resto es



5 el resto es:



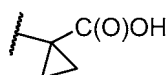
10

L¹ es un enlace covalente, fenilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridinilo;

Z es 1,5-naftiridinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, cinolinilo, imidazo[3,4-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,1-f]triazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, quinolinonilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo o tiazolilo, cada uno sustituido independientemente con de 0 a 2 R⁸;

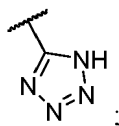
15

R^X es -CN, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHS(O)₂CH₃,



20

o



25

R¹ es ciclopropilo;

R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con de 1 a 2 R¹⁰;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o -CH₃;

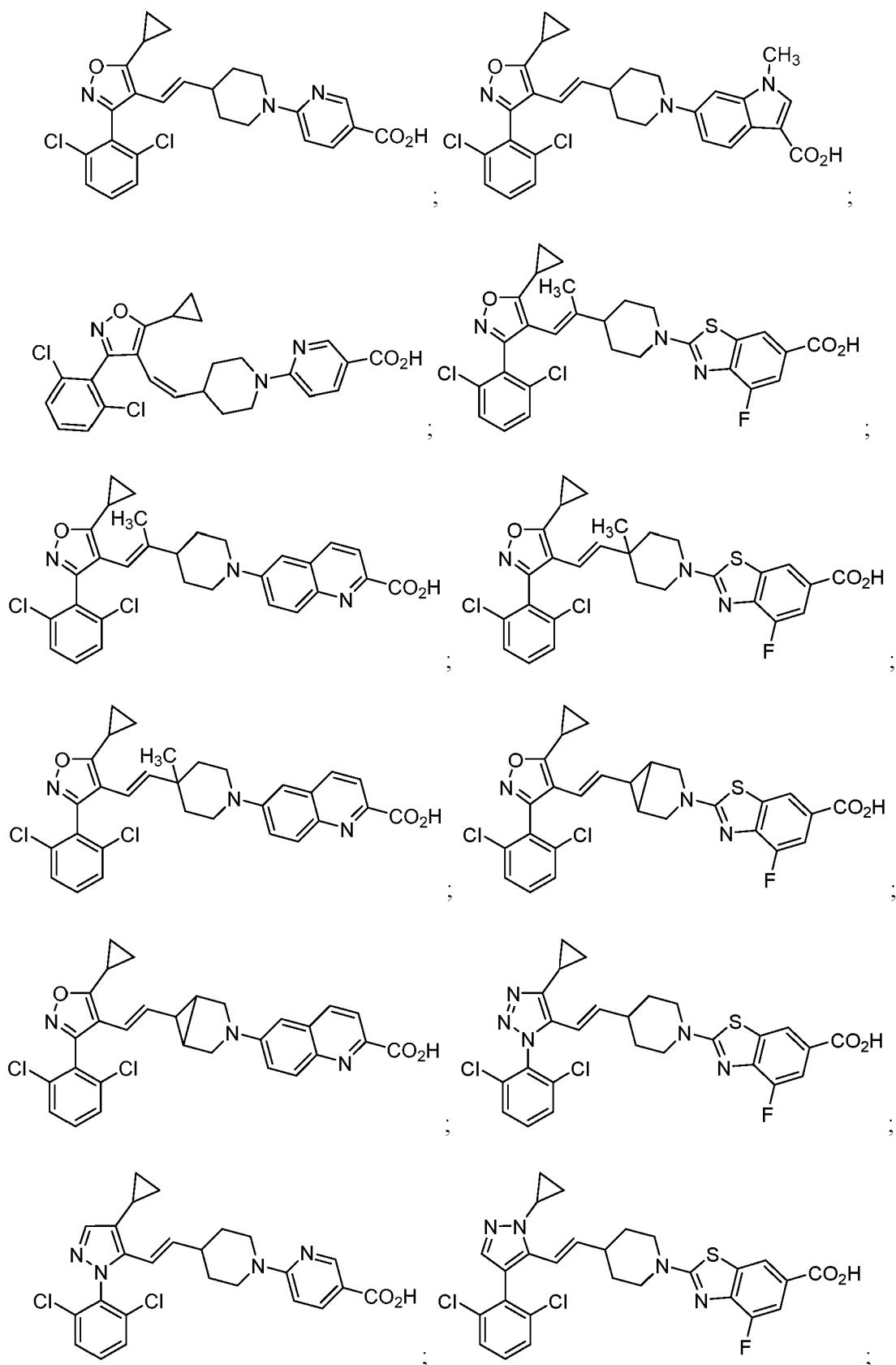
30

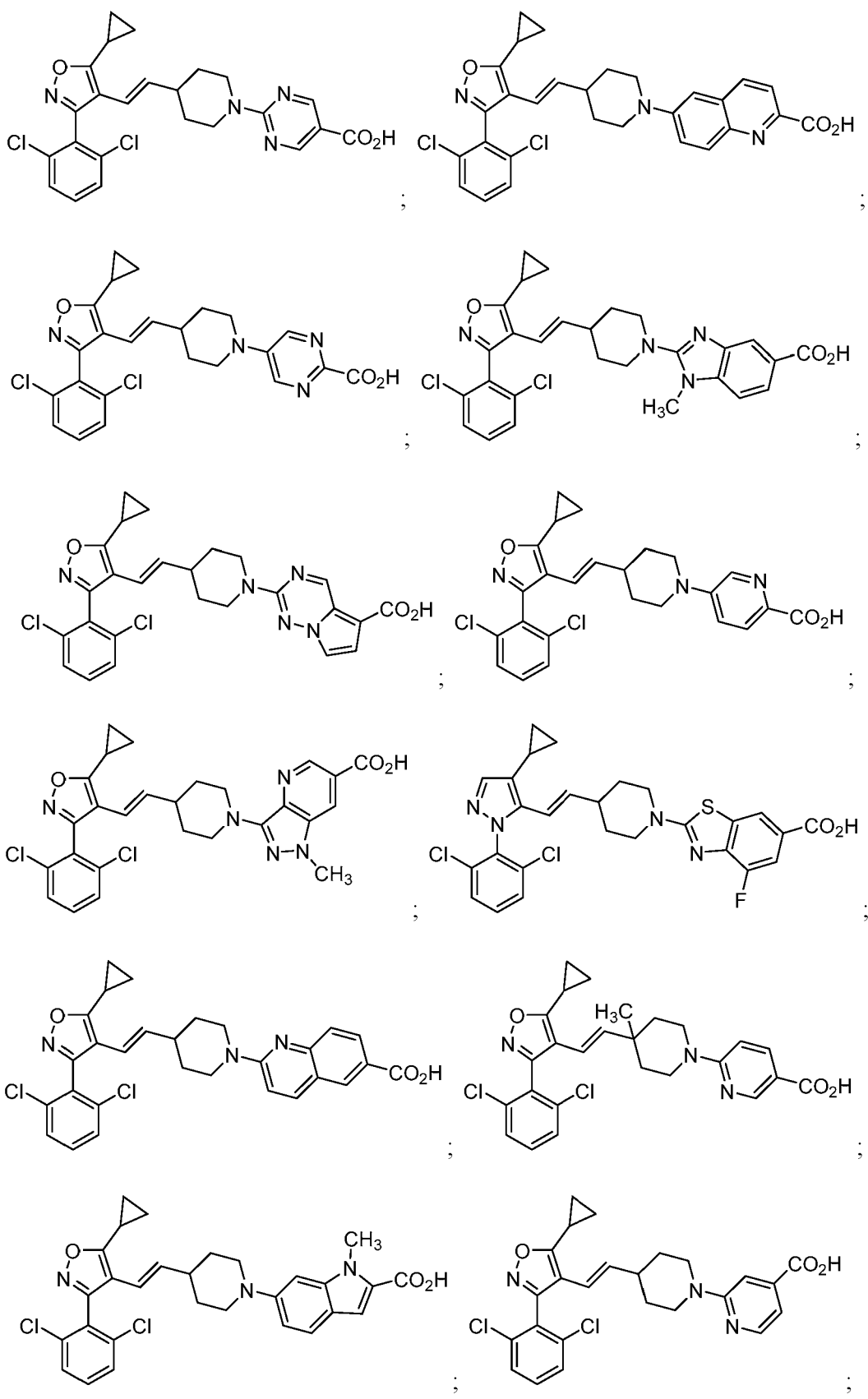
R⁸ es cada uno independientemente F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -CH₂(ciclopropilo), -O(ciclopropilo), -O(ciclobutilo), -O(difluorociclobutilo), -O(fluorociclobutilo), -O(oxetanilo), -O(tetrahidrofuranilo) o -OCH₂(metoxifenilo);

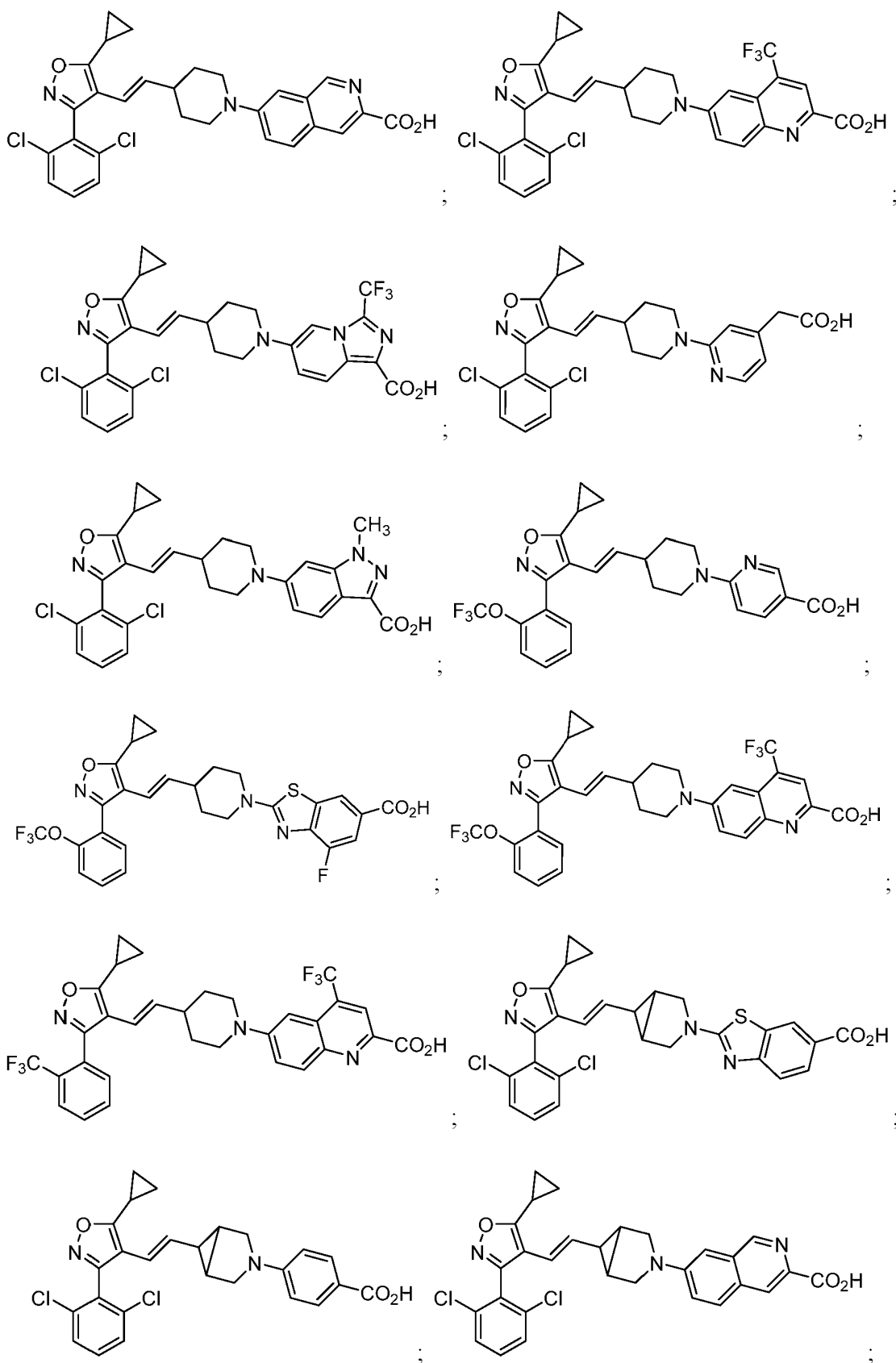
L² es un enlace covalente; y

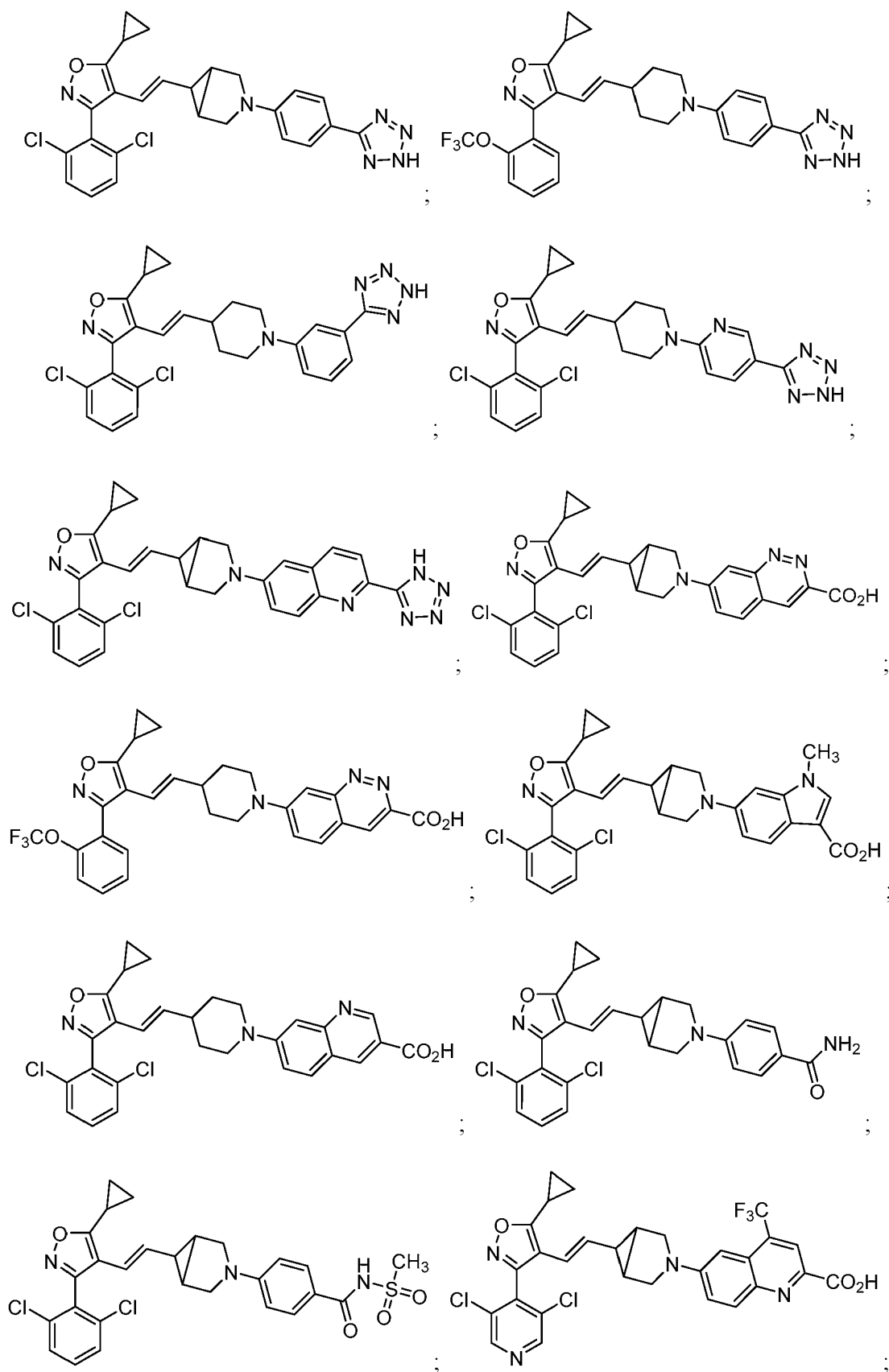
R¹⁰ es cada uno independientemente Cl, -CF₃ u -OCF₃.

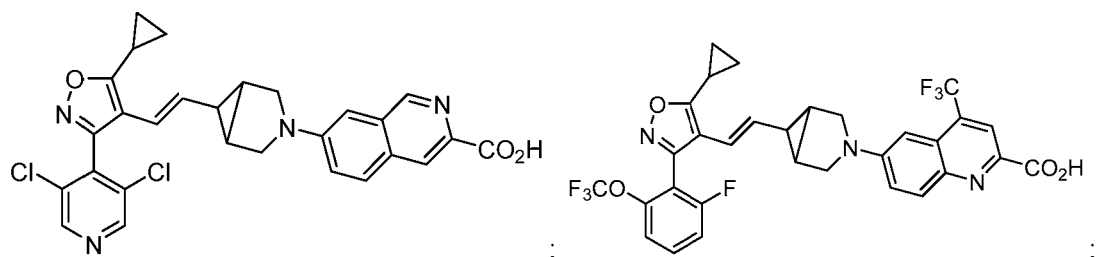
35 9. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de entre uno cualquiera de:



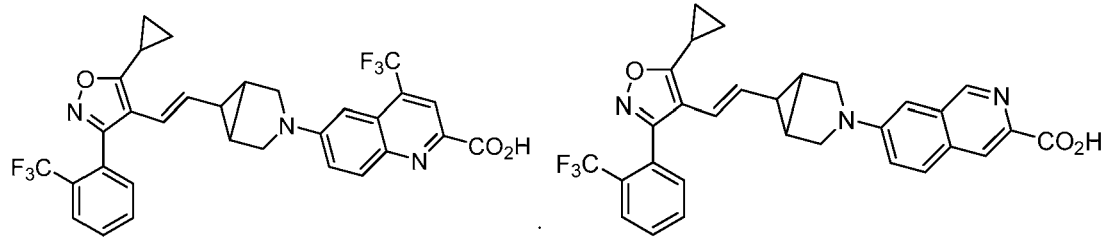




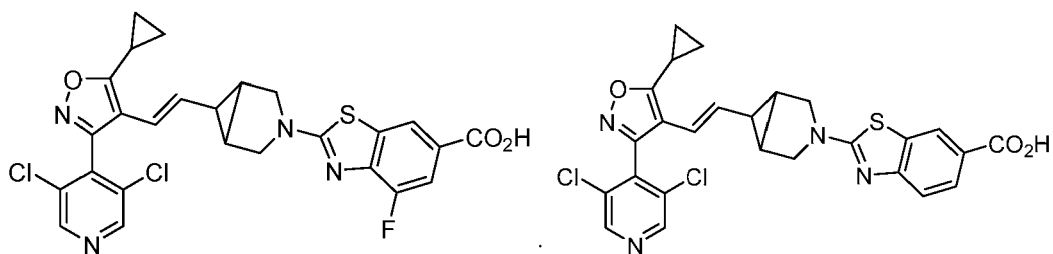




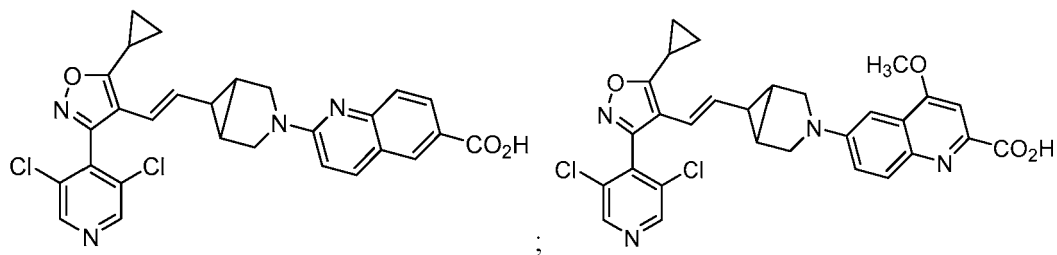
;



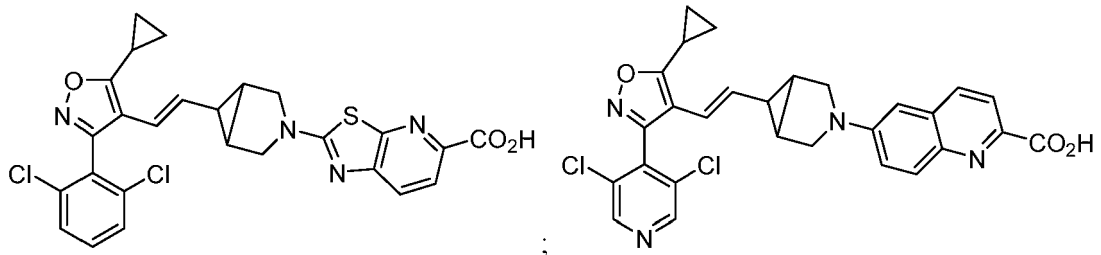
;



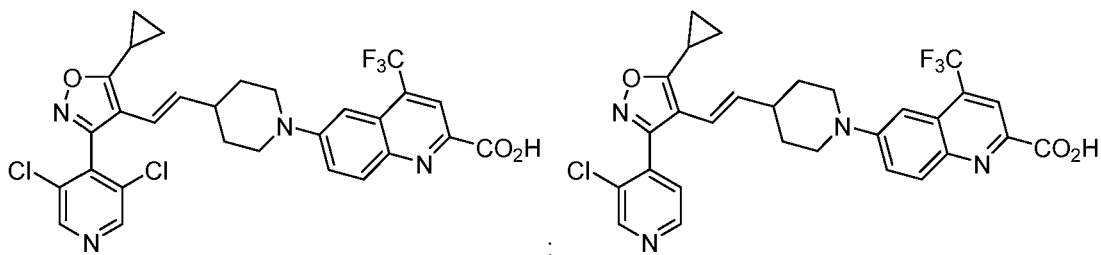
;



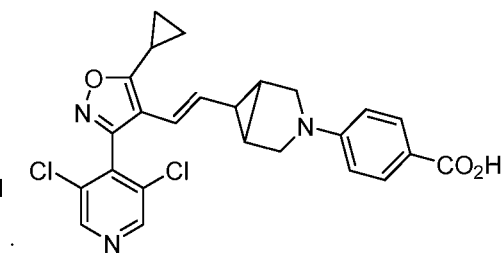
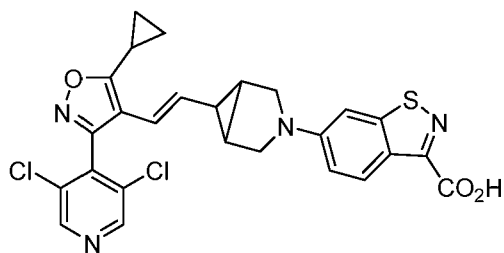
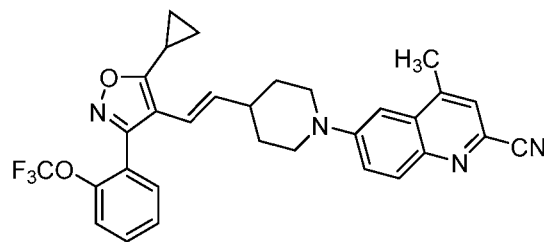
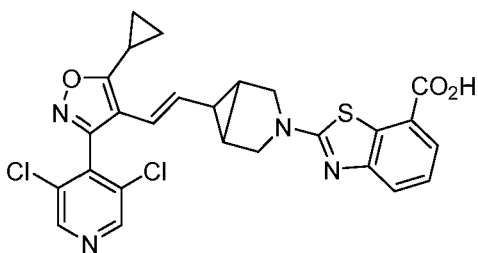
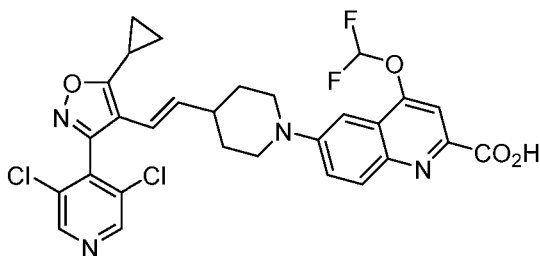
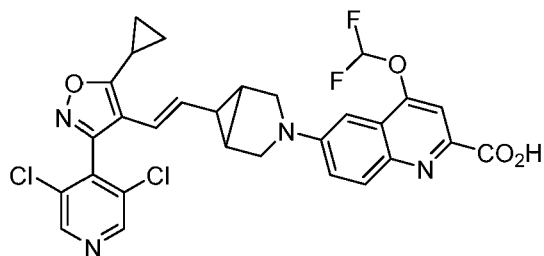
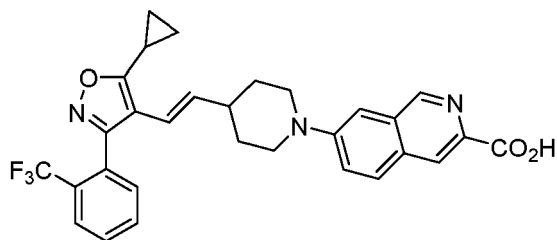
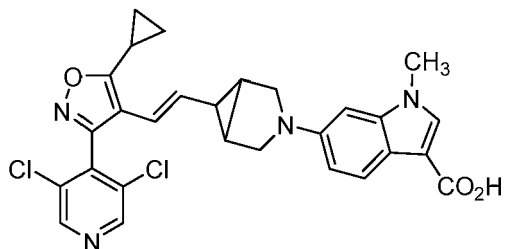
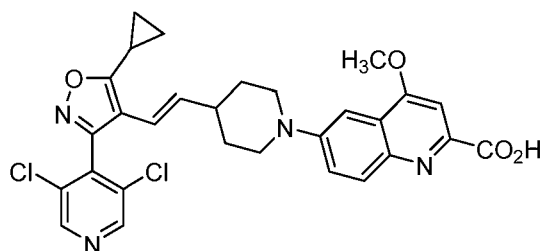
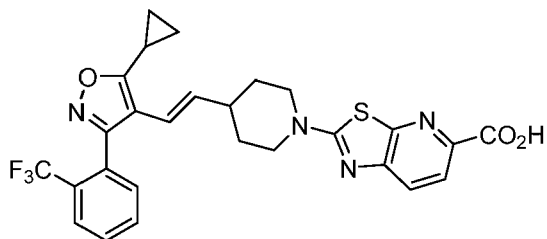
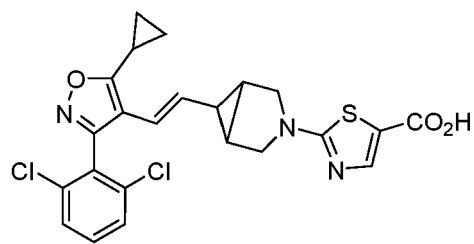
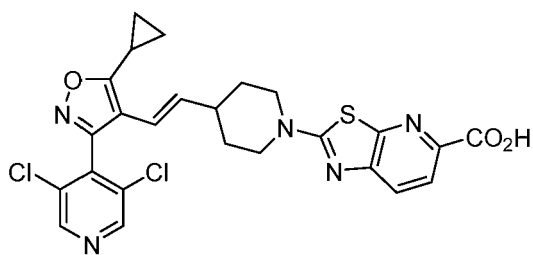
;

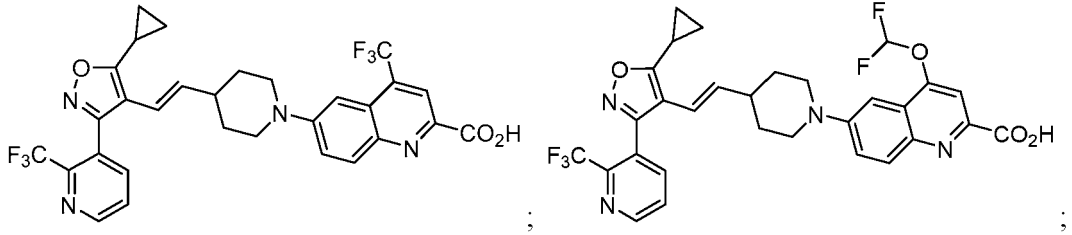


;

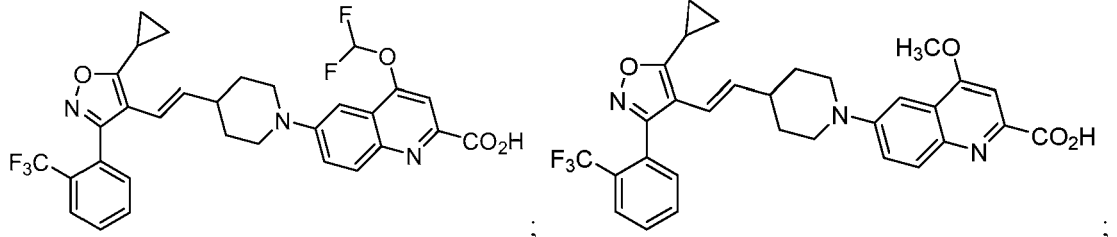


;

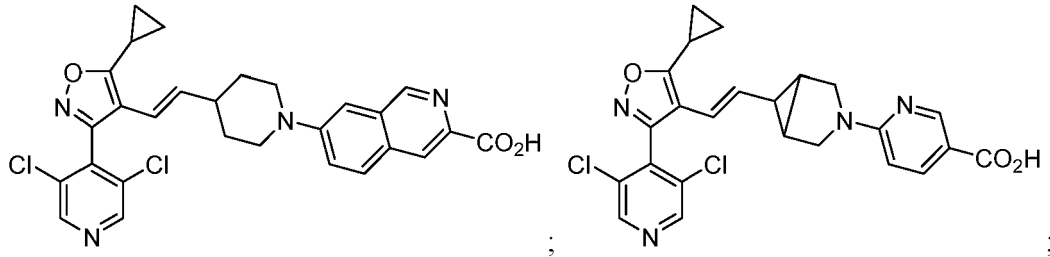




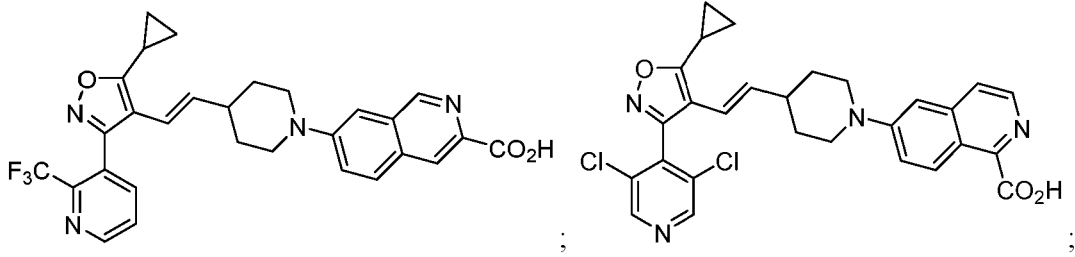
;



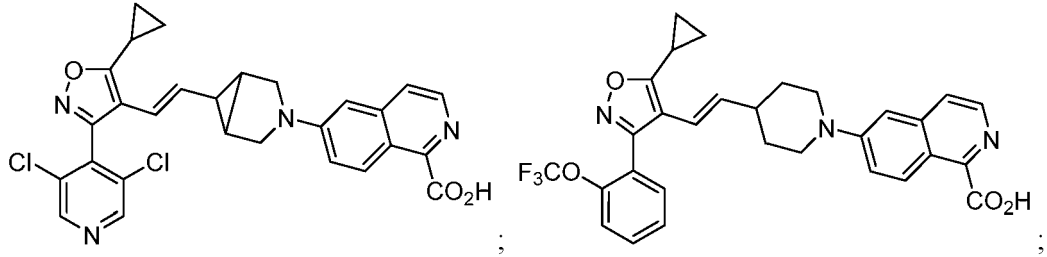
;



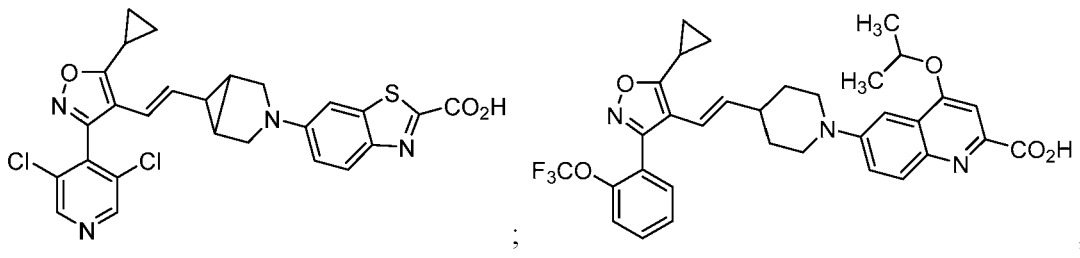
;



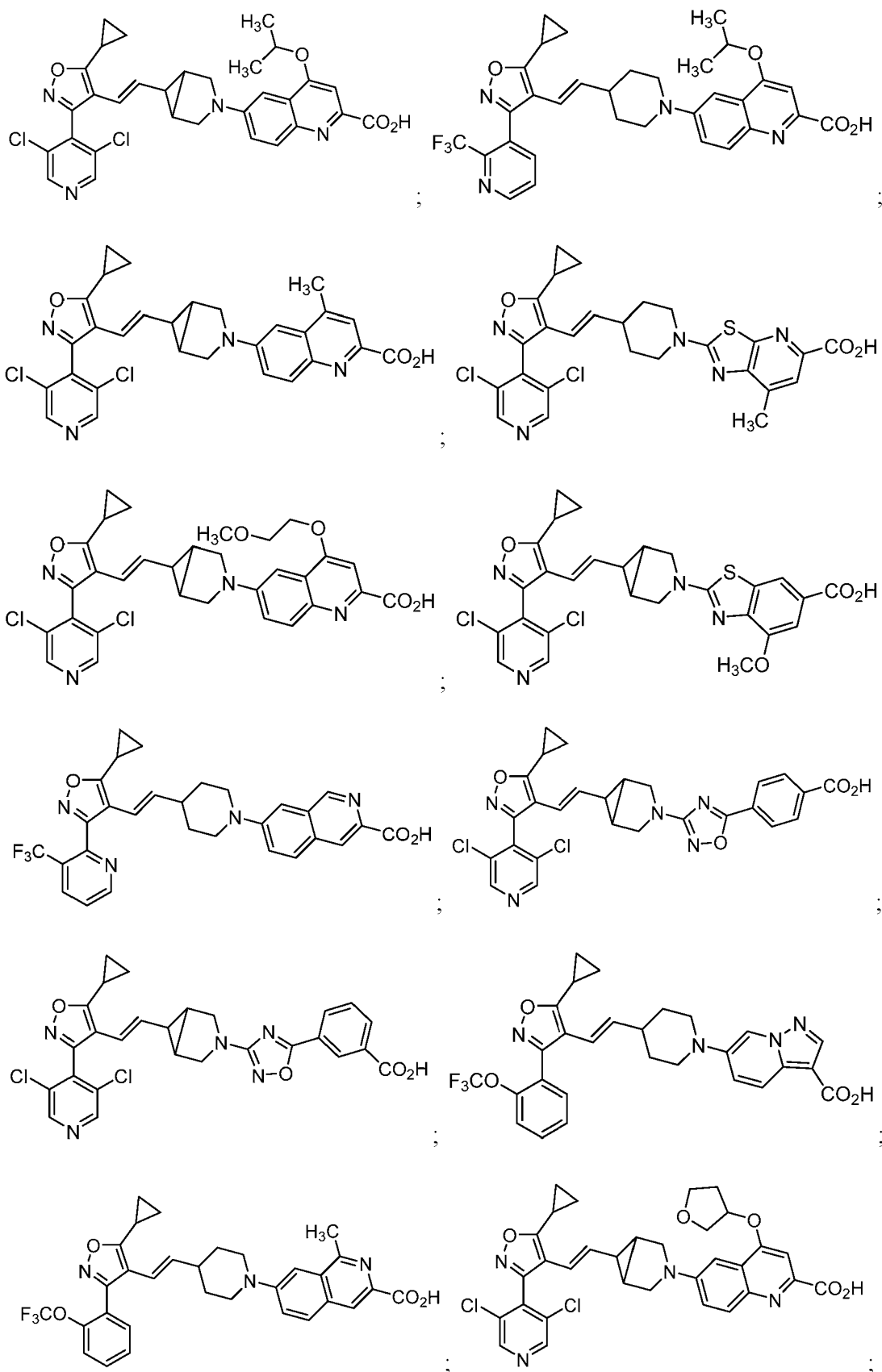
;

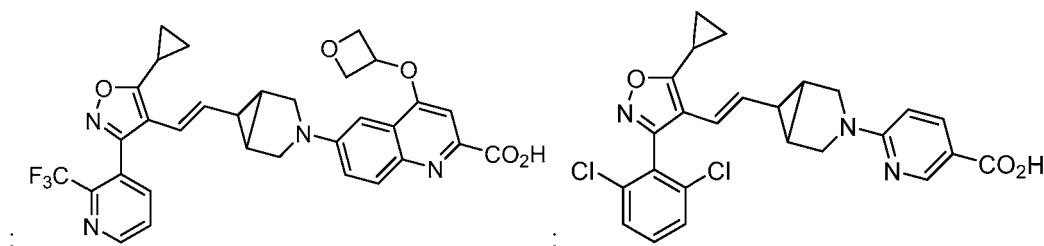
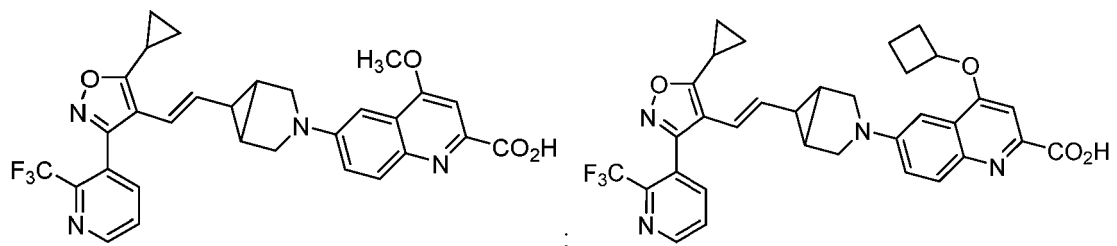
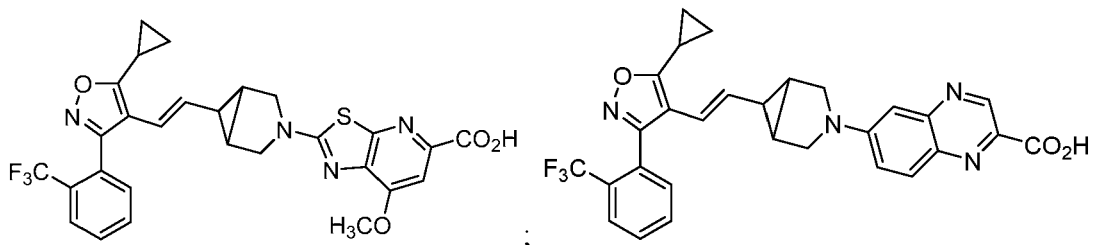
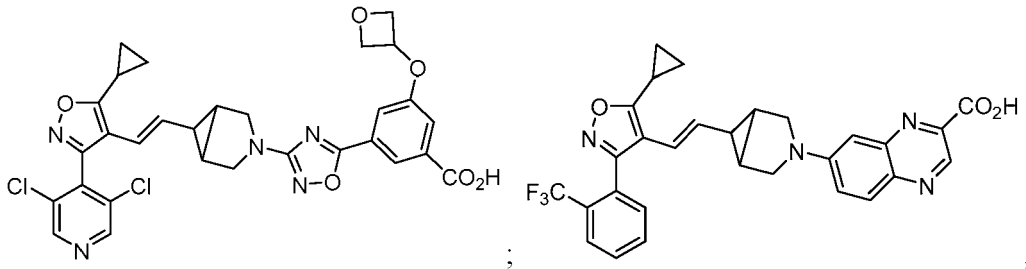
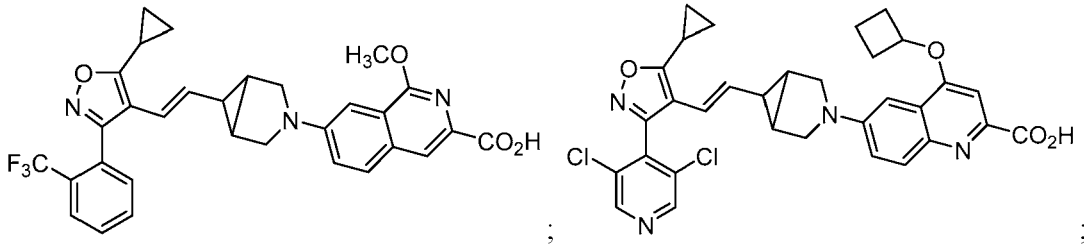
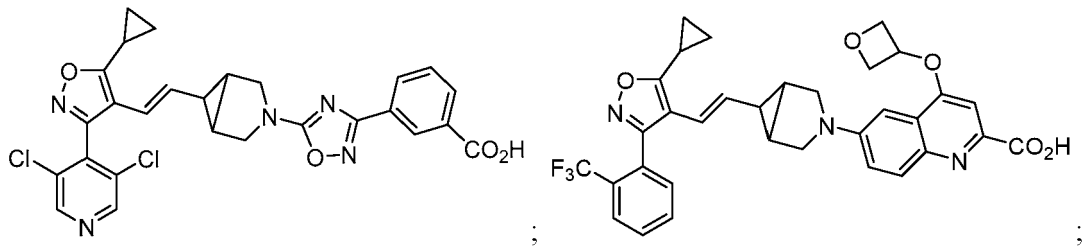


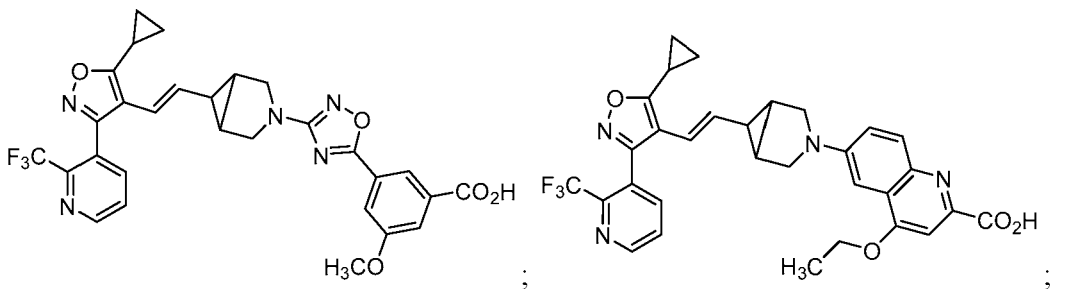
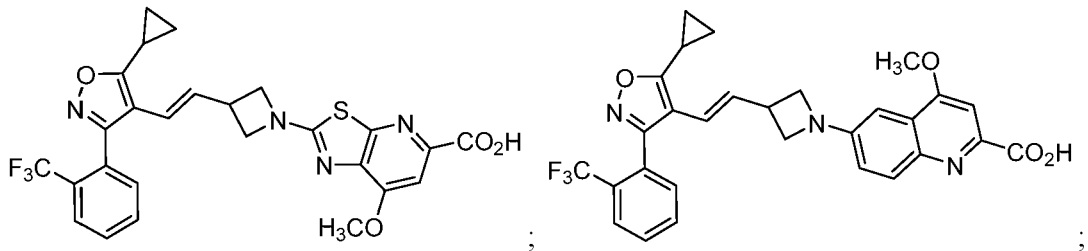
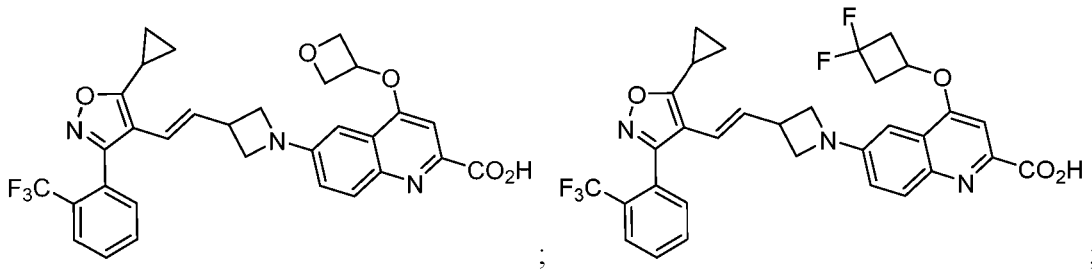
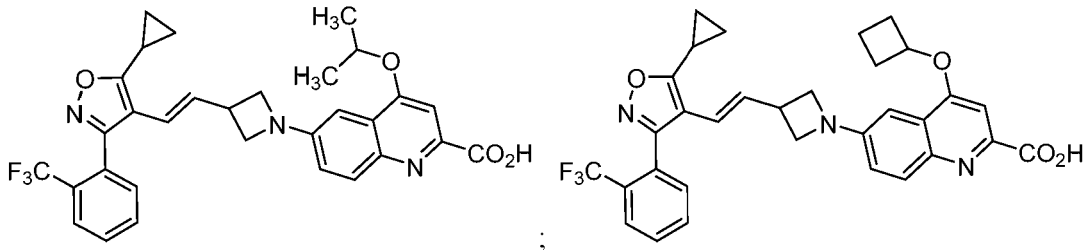
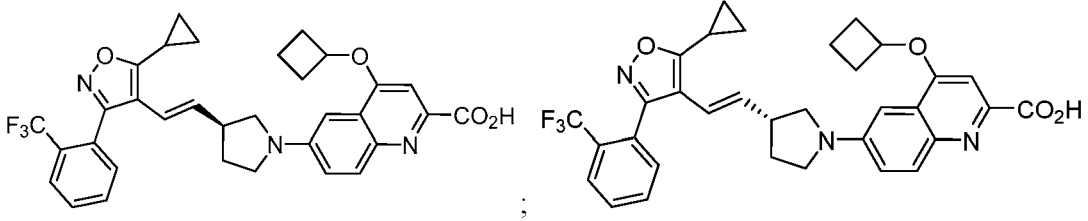
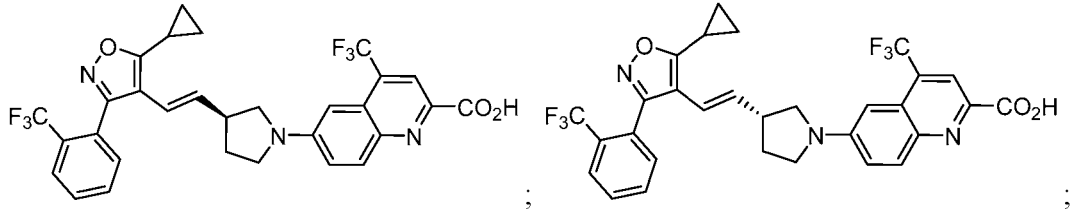
;

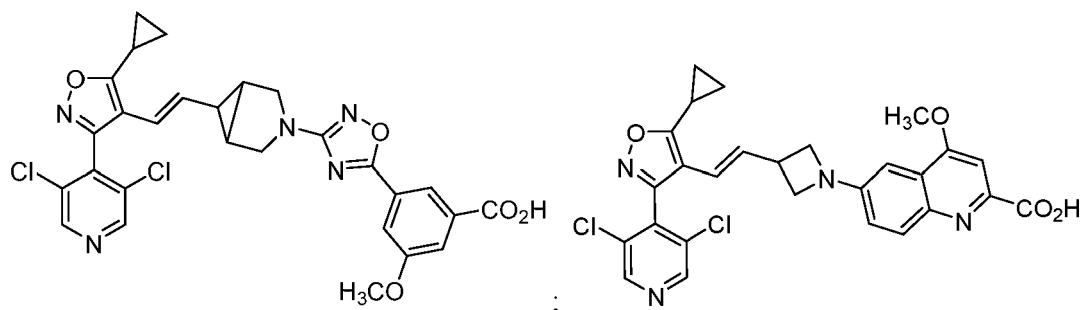
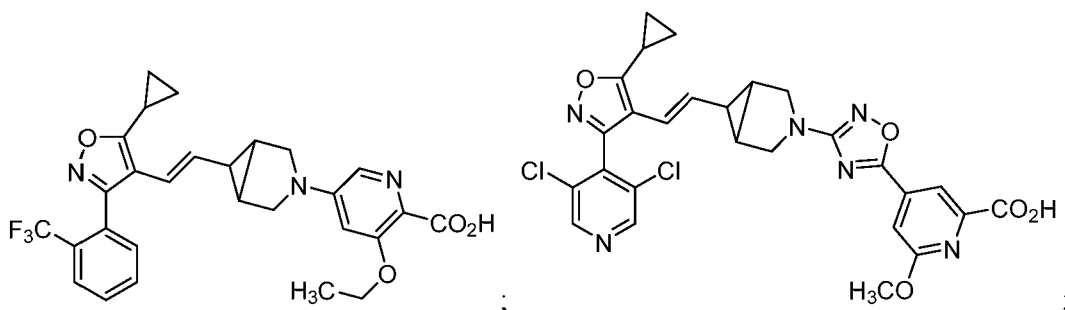
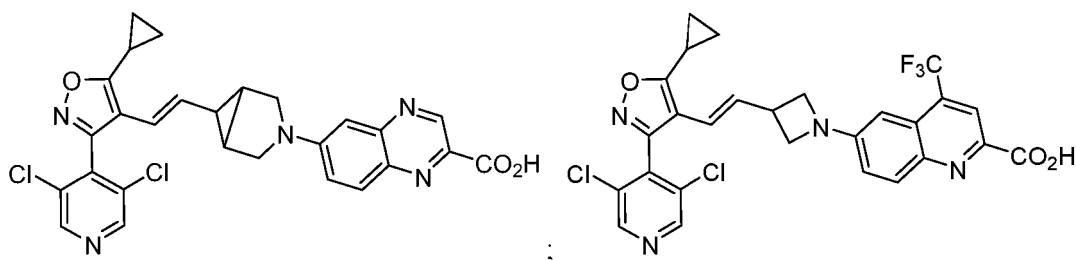
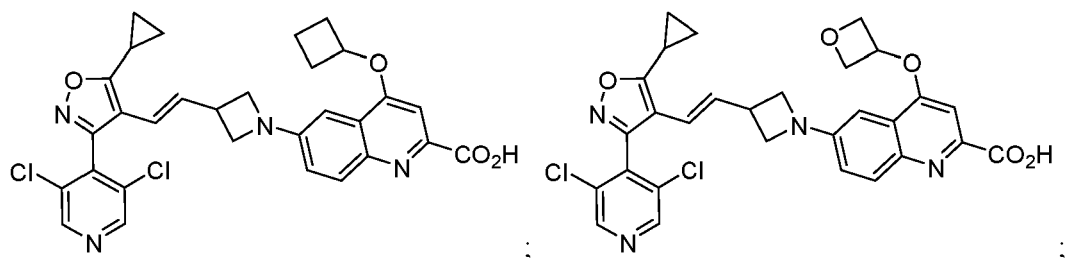
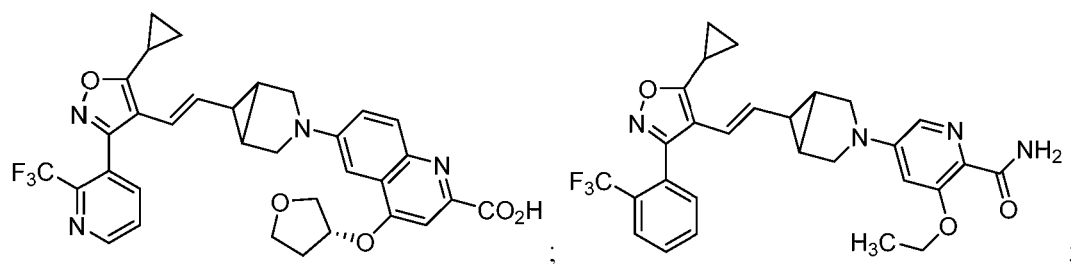


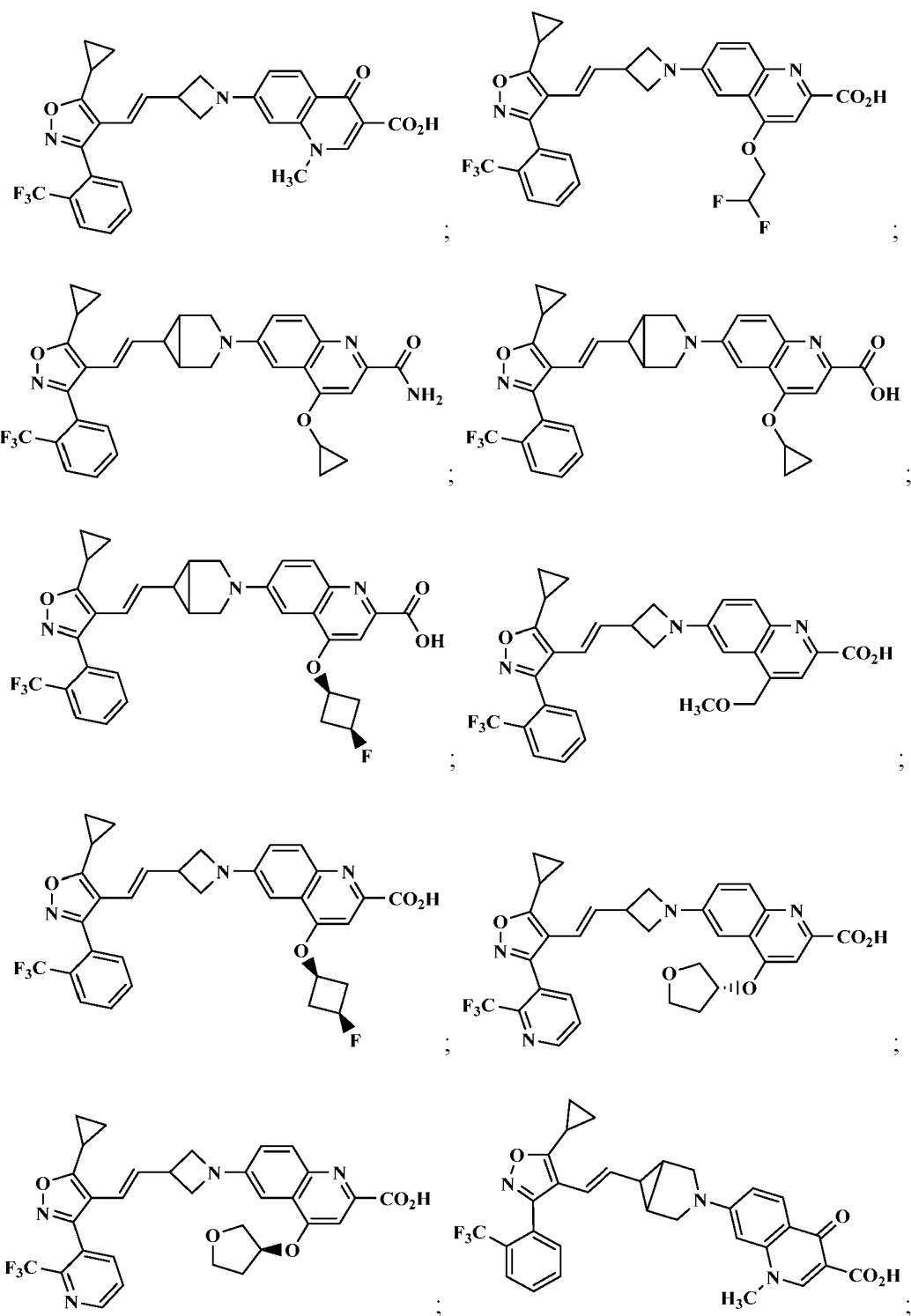
;

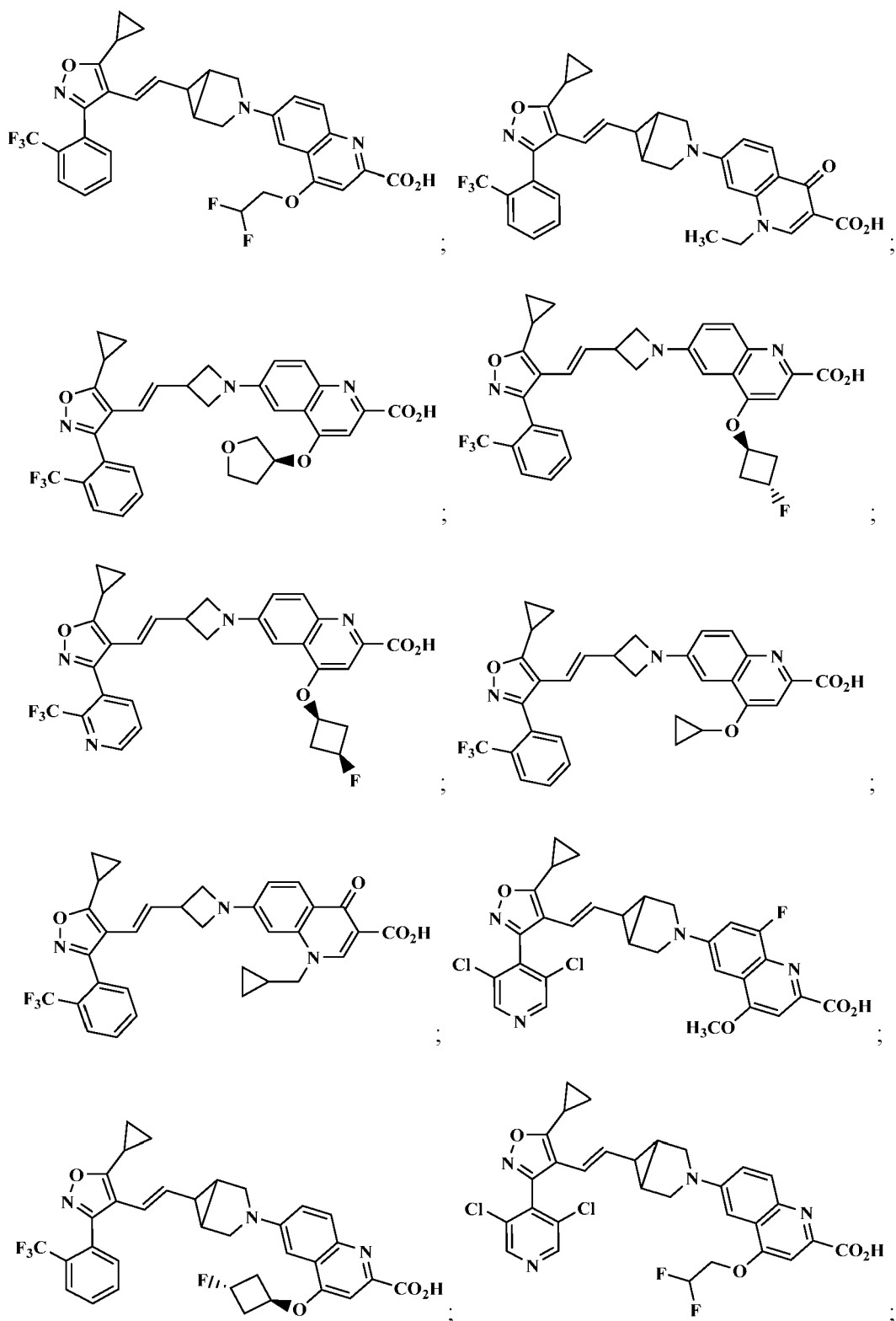


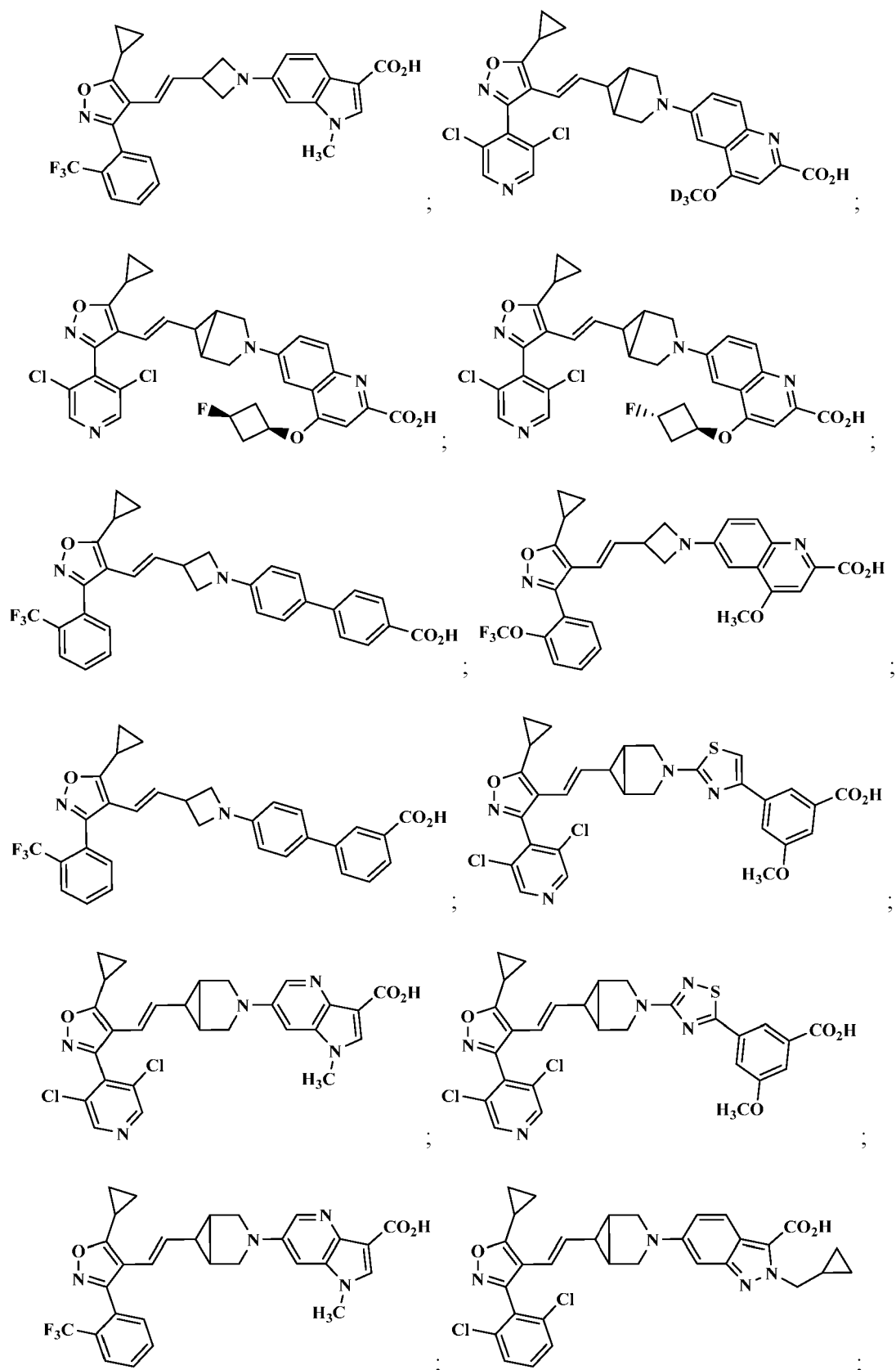


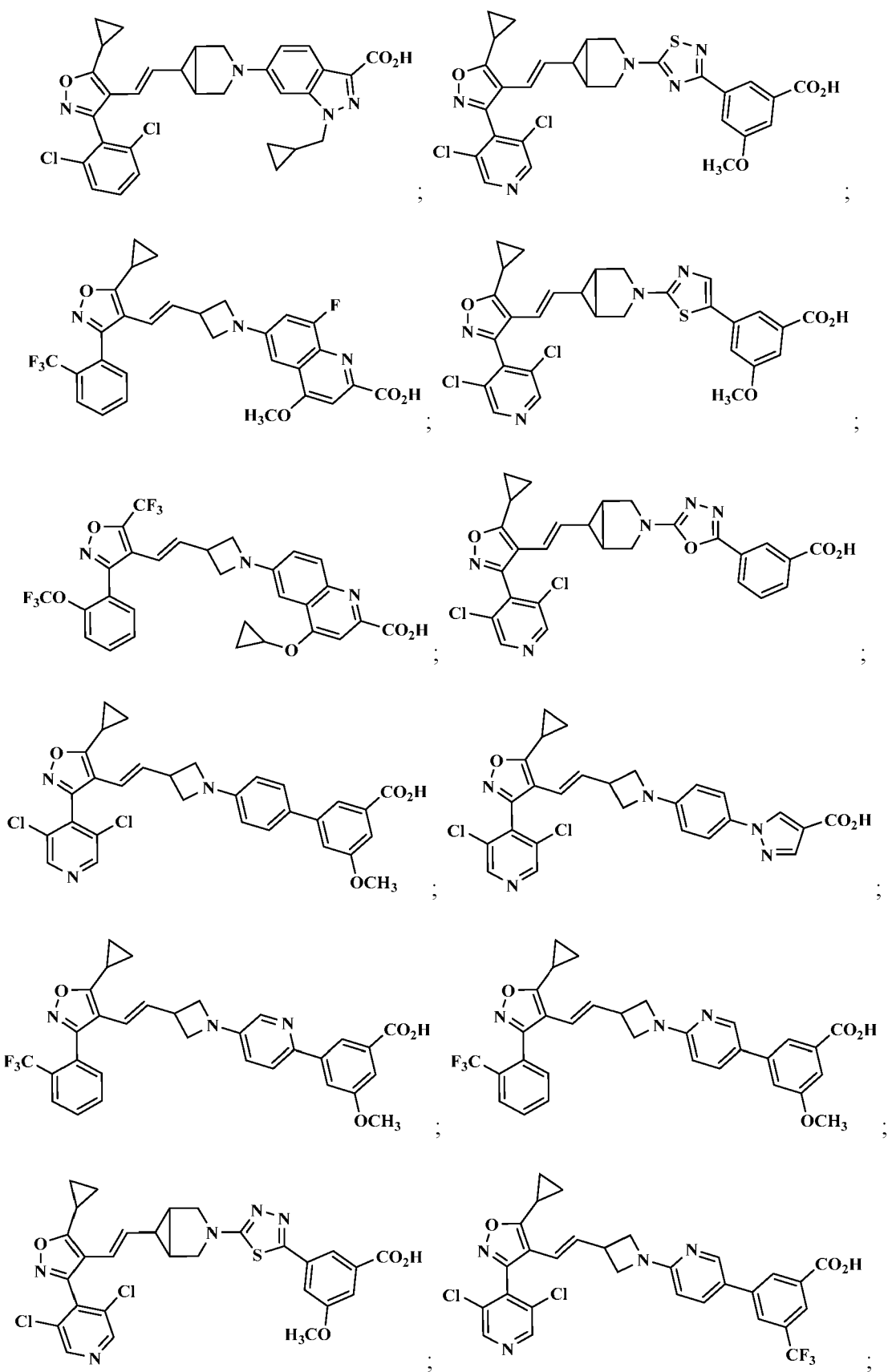


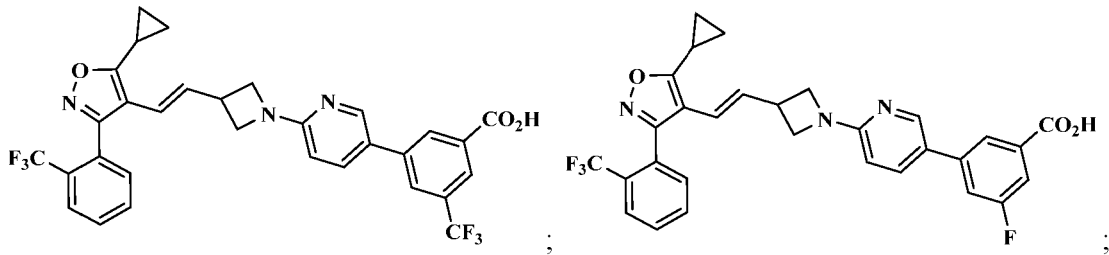




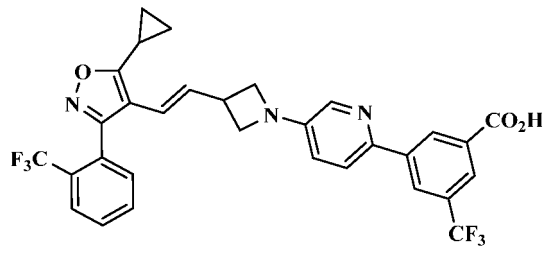








o



5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos o colestáticos.

13. El compuesto o el estereoisómero, el tautómero o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la fibrosis patológica es fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis biliar o fibrosis pancreática.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (CEP) o cirrosis biliar primaria (CBP).

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).