

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 793**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 407/10 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2015 PCT/IB2015/055095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2015 E 15742106 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3166925**

54 Título: **Derivados de isoindolina para su uso en el tratamiento de una infección vírica**

30 Prioridad:

08.07.2014 US 201462021844 P

16.10.2014 US 201462064615 P

18.03.2015 US 201562134616 P

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

14.05.2018

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)

980 Great West Road

Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

JOHNS, BRIAN, ALVIN;

VELTHUISEN, EMILE, JOHANN;

WEATHERHEAD, JASON, GORDON;

SUWANDI, LITA y

TEMELKOFF, DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 667 793 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

Derivados de isoindolina para su uso en el tratamiento de una infección vírica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de isoindolina sustituidos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos para (i) la inhibición de la replicación del VIH en un sujeto infectado con VIH o (ii) el tratamiento de un sujeto infectado con VIH, mediante la administración de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) conduce a contraer la enfermedad de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH sigue aumentando y en la actualidad más de veinticinco millones de personas en todo el mundo padecen el virus. Actualmente, la supresión a largo plazo de la replicación vírica con fármacos antirretrovíricos es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. De hecho, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ha aprobado veinticinco fármacos de seis clases de inhibidores diferentes, que se ha demostrado que aumentan en gran medida la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, todavía se necesitan terapias adicionales debido a interacciones fármaco-fármaco indeseables; interacciones fármaco-alimento; falta de adhesión a la terapia; y resistencia al fármaco debido a la mutación de la enzima diana.

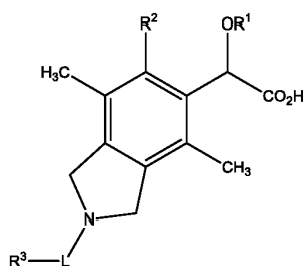
15 En la actualidad, casi todos los pacientes VIH positivos son tratados con regímenes terapéuticos de las combinaciones de fármacos antirretrovíricos mencionados, terapia antirretrovírica de gran actividad ("TARGA"). Sin embargo, las terapias TARGA con frecuencia son complejas debido a que debe administrarse una combinación de diferentes fármacos con frecuencia a diario al paciente para evitar la aparición rápida de variantes del VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar de la repercusión positiva de la terapia HAART sobre la supervivencia de los pacientes, todavía puede producirse resistencia a fármacos. La aparición de aislados de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos tiene consecuencias clínicas graves y debe suprimirse con un nuevo régimen de fármacos, conocido como terapia de rescate.

20 Las directrices actuales recomiendan que la terapia de rescate incluya al menos dos, y preferentemente tres, fármacos completamente activos. Normalmente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos que se dirigen a las enzimas víricas transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para la terapia de rescate es la administración de diferentes combinaciones de fármacos de la misma clase de mecanismo que sigan siendo activos frente a cepas resistentes. Sin embargo, las opciones para este enfoque con frecuencia son limitadas, ya que las mutaciones resistentes con frecuencia confieren una resistencia cruzada amplia a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente, ya hay disponibles estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de inhibidores de la fusión, de la entrada y de la integrasa. Sin embargo, ya se ha notificado resistencia a las tres nuevas clases de fármacos tanto en el laboratorio como en los pacientes. El éxito sostenido del tratamiento de los pacientes infectados por el VIH-1 con fármacos antirretrovíricos requerirá, por tanto, el desarrollo continuo de fármacos nuevos y mejores con nuevas dianas y mecanismos de acción.

25 Por ejemplo, durante la última década se ha notificado que los inhibidores del VIH se dirigen a la interacción proteína-proteína entre la integrasa del VIH-1 y el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino/p75 ("LEDGF" por sus siglas en inglés). LEDGF es un cofactor de transcripción celular de la integrasa del VIH-1 que promueve la integración vírica del ADNc vírico retrotranscrito en el genoma de la célula hospedadora mediante el anclaje del complejo de preintegración a la cromatina. Debido a su papel crucial en las primeras etapas de la replicación del VIH, la interacción entre el LEDGF y la integrasa representa otra diana atractiva para la terapia farmacológica frente al VIH. Se han desvelado inhibidores de la replicación del VIH, por ejemplo, en el documento WO 2014/009794 y el documento WO 2013/134142.

Sumario de la invención

45 Brevemente, en un aspecto, la presente invención desvela compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclo C₂₋₉ o heteroarilo C₂₋₉, en la que cada grupo R² está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆ en la que dicho alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆ están unidos a átomos de carbono adyacentes en dicho arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₉ o heteroarilo C₅₋₉ para formar un anillo condensado;

L es un enlace, -CH₂(CO)-, -alquileno C₁₋₃-, -SO₂-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -C(O)NH-, C(O)NHCH₂-, -C(O)N-, -C(O)OCH₂-, -C(O)O-, -C(O)C(O)-, -SO₂-NH- o -CH₂C(O)-;

R³ es H, CN, alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₄, CH₂-arilo C₅₋₁₄, CH₂-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, espirocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclo C₂₋₉ o heteroarilo C₂₋₉, en la que cada grupo R³ está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, heterociclo unido C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fluoroalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₆, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴, -C(O)NHR⁴, arilo C₅₋₁₄, heteroalquilo C₁₋₆, -B(OH)₂, heterociclo C₂₋₉, heteroarilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o dos sustituyentes unidos a átomos adyacentes pueden unirse entre sí para formar un anillo condensado y ese anillo condensado puede estar opcionalmente sustituido con R⁴;

R⁴ es CN, halo, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₂₋₉ o arilo C₅₋₁₄;

y en la que cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo y heteroalquileno comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N, B u O.

En otro aspecto, la presente invención desvela sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infección vírica en un paciente mediado al menos en parte por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la infección vírica está mediada por el virus del VIH.

En otro aspecto, una realización particular de la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un sujeto infectado con VIH que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto más, una realización particular de la presente divulgación proporciona un procedimiento de inhibición de la progresión de la infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección con VIH que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estas y otras realizaciones se describen adicionalmente en el texto a continuación.

De acuerdo con otra realización de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento de prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, procedimiento que comprende administrar a un mamífero, que ha sido diagnosticado con dicha infección vírica o está en riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto como se define en la Fórmula I, en el que dicho virus es un virus del VIH y que comprende adicionalmente la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos contra un virus del VIH, en el que dicho agente activo frente al virus del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa; inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa; inhibidores de la proteasa; inhibidores de la entrada, la unión y la fusión; inhibidores de la integrasa; inhibidores de la maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

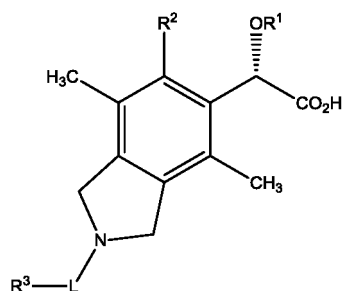
45 **Descripción detallada de la invención**

Preferentemente, R¹ es alquilo C₁₋₆. Mucho más preferentemente, R¹ es t-butilo.

Preferentemente, R² es fenilo opcionalmente sustituido. Mucho más preferentemente, R² es fenilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo, -CH₂-CH₂CH₂O- en el que dicho -CH₂CH₂CH₂O- está unido a átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico, o -NHCH₂CH₂O- en el que dicho -NHCH₂CH₂O- está unido a átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico.

Preferentemente, R³ es alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo o tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃ o fenilo.

Preferentemente, la estereoquímica en el carbono al que está unido OR¹ es como se representa a continuación.



5 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales adecuadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*; 2002.

Ejemplos

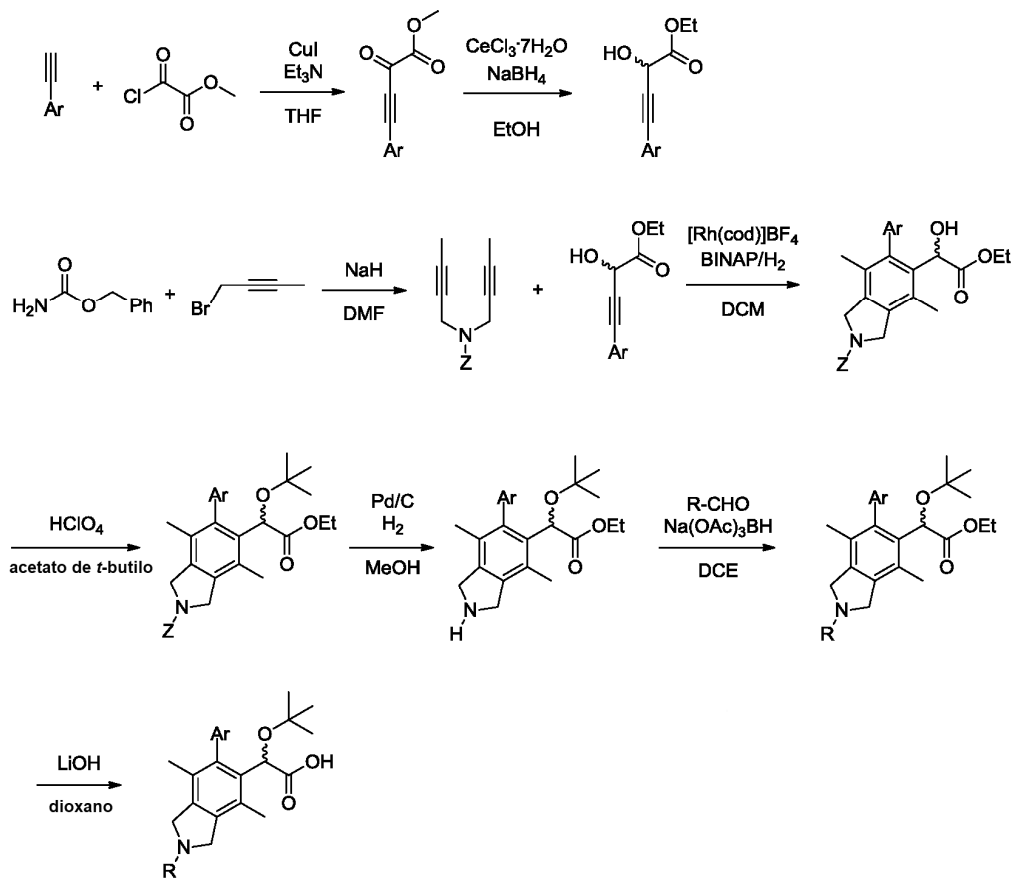
10 Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos de síntesis convencionales bien conocidos. Se detallan a continuación métodos de síntesis generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo.

15 Los siguientes ejemplos sirven para describir con todo detalle la manera de fabricar y usar la invención descrita anteriormente. Se entiende que estos ejemplos no sirven de ninguna manera para limitar el verdadero ámbito de la invención, sino que se presentan con fines ilustrativos. En los ejemplos a continuación y los esquemas de síntesis anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

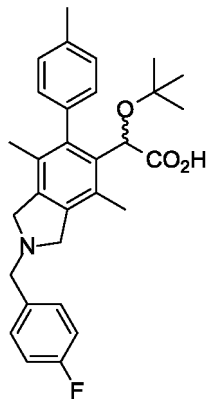
ac. =	acuoso
μl =	microlitros
μM =	micromolar
RMN =	resonancia magnética nuclear
boc=	terc-butoxicarbonilo
a =	ancho
Cbz =	benciloxycarbonilo
d =	doblete
δ =	desplazamiento químico
oC =	grados Celsius
DCM =	diclorometano
dd =	doblete de dobletes
DMEM =	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF =	N,N-dimetilformamida
DMSO =	dimetilsulfóxido
EtOAc =	acetato de etilo
g =	gramo
h o hr =	horas
VHC =	virus de la hepatitis C
HPLC =	cromatografía líquida de alto rendimiento
Hz =	hercios
UI =	Unidades Internacionales
CI ₅₀ =	concentración inhibidora a una inhibición del 50 %
J =	constante de acoplamiento (proporcionada en Hz a menos que se indique lo contrario)
m =	Multiplete
M =	molar
M+H ⁺ =	pico del espectro de masa parental más H ⁺
mg =	miligramo
min =	minuto
ml =	mililitro
mM =	milimolar
mmol =	milimol

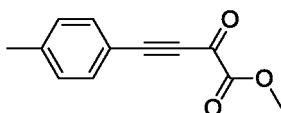
EM =	espectro de masas
nm =	nanomolar
ppm =	partes por millón
c.s.p. =	cantidad suficiente para
s =	singulete
TA =	temperatura ambiente
sat. =	saturado
t =	triplete
TFA =	ácido trifluoroacético
Z =	benciloxycarbonilo

Esquema 1



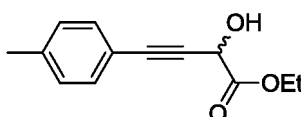
Ejemplo 1: Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético





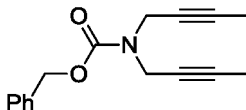
Una suspensión de CuI (0,1 eq, 1,722 mmol, 0,328 g) en THF (40 ml) se trató con Et₃N (3 eq, 51,7 mmol, 7,20 ml) y se agitó hasta formar una solución incolora. Después, se añadieron 1-etinil-4-metilbenceno (1,0 eq, 17,22 mmol, 2,183 ml) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (2,0 eq, 34,4 mmol, 3,17 ml) y la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío a un sólido de color marrón. El material en bruto se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,32 g, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,56 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), CLEM (EN+) (m/z): 203,15 (M+H).

Etapa 2: 2-Hidroxi-4-(p-tolil)but-3-inoato de etilo



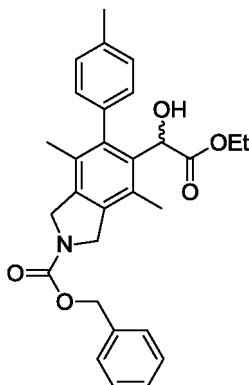
Una solución de 2-oxo-4-(p-tolil)but-3-inoato de metilo (1,0 eq, 200 mg, 0,989 mmol) en etanol (5 ml) se trató con CeCl₃·7H₂O (1,25 eq, 0,461 g, 1,23 mmol) y después se añadió NaBH₄ (0,5 eq, 0,47945 mmol, 19 mg) en porciones. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se inactivó con HCl diluido y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar un aceite de color naranja. (122 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,32 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,34 (c, 2H), 3,07 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). CLEM (EN+) (m/z): 219,81 (M+H).

Etapa 3: di(But-2-in-1-il)carbamato de bencilo



A una suspensión de NaH (27,8 mmol, 1,11 g, dispersión al 60 %) en DMF (100 ml) se le añadió 1-bromobut-2-ino (27,1 mmol, 2,375 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y una solución de carbamato de bencilo (13,23 mmol, 2,0 g) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota durante 25 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo. La mezcla se extrajo con éter (100 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 ml, 4 veces), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,94 g, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,30 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (s, 4H), 1,81 (s, 6H). CLEM (EN+)(m/z): 256,8 (M+H).

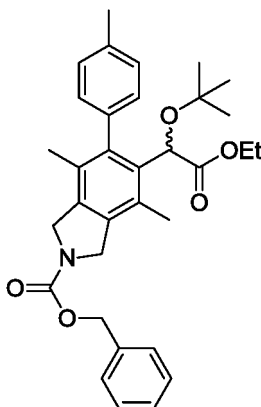
Etapa 4: 5-(2-Etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo



A un matraz secado en estufa en N₂ se le añadieron BINAP racémico (342 mg, 0,550 mmol) y Rh[(COD)₂]BF₄ (223 mg, 0,550 mmol) en DCM seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a TA. Se burbujeó H₂ gaseoso a través de la solución y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 1 h, se añadió

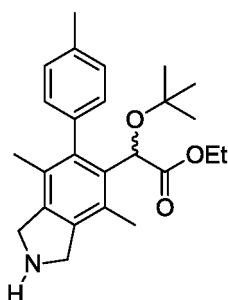
una solución de 2-hidroxi-4-(p-tolil) pero-3ynoate (400 mg, 1,833 mmol) en DCM (1 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-hidroxi-4-(p-tolil)but-3inoate de etilo (515 mg, 2,016 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (555 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 5H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 4H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,04-3,03 (d, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,175 (d, 3H), 1,85 (d, 3H), 1,27-1,18 (m, 3H). CLEM (EN+)(m/z): 474,21 (M+H).

Etapas 5: 5-(1-(terc-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo



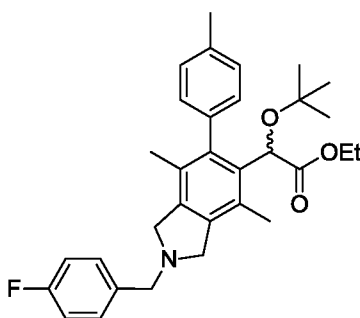
A una solución de 5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (76 mg, 0,1603 mmol) en acetato de terc-butilo (40 ml) se le añadió ácido perclórico (0,4809 ml, 70 %). Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 8 con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (H:EA) para proporcionar un aceite transparente (50 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (m, 5H), 7,22-7,21 (m, 3H), 7,06-7,05 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,77-4,70 (m, 4H), 4,22-4,08 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,315 (d, 3H), 1,3545 (d, 3H), 1,23 (t, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 530,18 (M+1).

Etapas 6: 2-(terc-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo



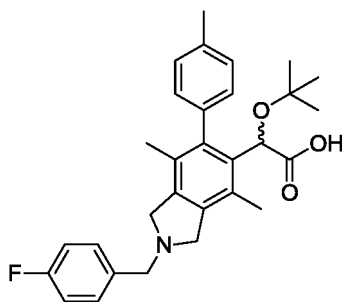
Una solución de 5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (352 mg, 0,665 mmol) en MeOH (15 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 minutos y se trató con Pd/C (70 mg). Un balón de H₂ se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción, momento en el que CLEM indicó el consumo completo del material de partida. Después, la mezcla de reacción se burbujó con N₂ durante 15 min y se filtró a través de un lecho de Celite, aclarando con MeOH y DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura (277 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,19 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26-4,24 (m, 4H), 4,20-4,05 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,23 (t, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 396,35 (M+1).

Etapas 7: 2-(terc-Butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo



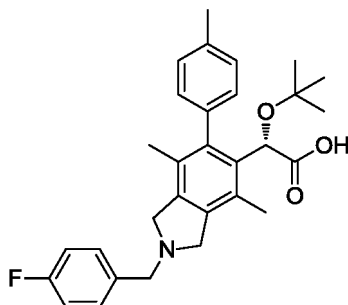
5 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (427 mg, 1,080 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (1,5 eq, 1,619 mmol, 0,171 ml). La mezcla de reacción se agitó durante unos pocos minutos a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq, 1,619 mmol, 343 mg). Después de 30 minutos, la MR se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (H:EA) para proporcionar un aceite de color púrpura (377 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 4,21-4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93-3,92 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,23 (t, 3H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 504,38 (M+1).

10 Etapa 8: Ácido 2-(terc-Butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



15 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (15 mg, 0,030 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió LiOH (0,596 ml, 0,596 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir un sólido de color blanco (8 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,95 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z):476,04 (M+1).

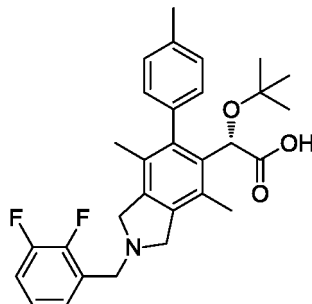
20 Ejemplo 2: Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



25 Una muestra de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético se purificó usando una CC4 (250×30 mm de d.i., 5 mm; ES Industries, West Berlin, NJ) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 140 bar (14 MPa), con metanol/CO₂ modificado con dietilamina (MeOH al 10 % + DEA al 0,1 %, CO₂ al 90 %) entregado a un caudal combinado de 90 ml/min en un sistema de CFS prep PIC (PIC Solution; Aviñón, Francia). Se fabricaron colecciones desencadenadas usando un detector de UV-Vis Knauer de longitud de onda seleccionable a 220 nm.

La pureza quiral se determinó mediante HPLC analítica quiral sobre una columna CC4 (250×4,6 mm de d.i., 5 mm; ES Industries, West Berlin, NJ) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 140 bar (14 MPa), con CO₂ modificado con metanol/dietilamina (MeOH al 10 % + DEA al 0,1 %, CO₂ al 90 %) entregado a un caudal combinado de 2 ml/min en un sistema de CFS Aurora Fusión A5 Evolution (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) equipado con un detector DDS y monitorizado a 220 nm. El tiempo de retención del compuesto del título en estas condiciones fue de 8,6 min.

Ejemplo 3: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-difluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



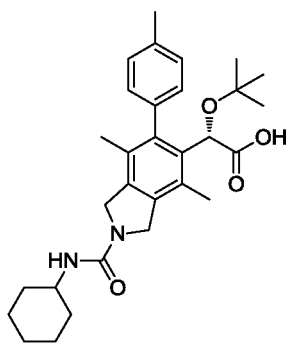
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 excepto porque el intermedio de la Etapa 5 se purificó mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones:

Se purificó *5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo* usando una columna RegisCell (250×30 mm de d.i., 10 mm; Regis Technologies, Morton Grove, Illinois) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 140 bar (14 MPa), con CO₂ modificado con metanol (MeOH al 15 %, CO₂ al 85 %) entregado a un caudal combinado de 90 ml/min en un sistema de CFS prep PIC (Solución PIC; Aviñón, Francia). Se fabricaron colecciones desencadenadas usando un detector de UV-Vis Knauer de longitud de onda seleccionable a 220 nm.

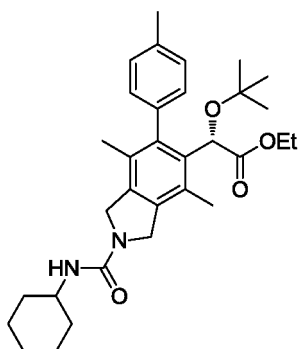
La pureza quiral se determinó mediante CFS analítica quiral sobre una columna RegisCell (250×4,6 mm de d.i., 5 mm; Regis Technologies, Morton Grove, IL) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 140 bar (14 MPa), con CO₂ modificado con metanol (MeOH al 15 %, CO₂ al 85 %) entregado a un caudal combinado de 2 ml/min en el sistema de CFS PIC Solution Analytical (Aviñón, Francia) equipado con un detector DDS y monitorizado a 220 nm. El tiempo de retención del compuesto del título en estas condiciones fue de 6,17 minutos.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN⁺)(m/z):494,57 (M+1).

Ejemplo 4: *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(ciclohexilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*

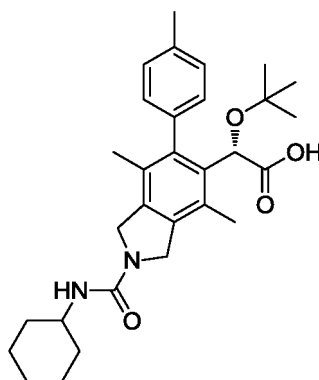


Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-(2-(ciclohexilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo



5 A una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (13 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron Et₃N (0,013 ml, 0,099 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,008 ml, 0,493 mmol). Después de 5 min, se añadió NaHCO₃ saturado acuoso y las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (13,3 mg, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,21 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,65 (s, 4H), 4,20-4,09 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,19-1,12(m, 4H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 521,48 (M+1).

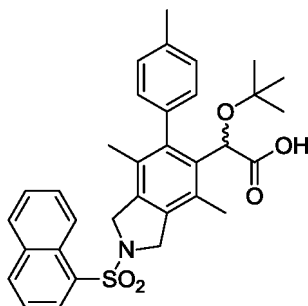
Etapa 2: Ácido (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(2-(ciclohexilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



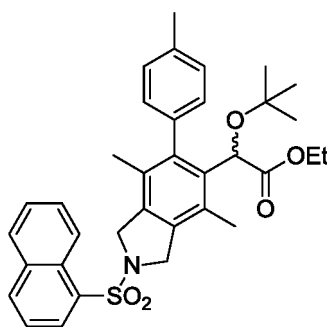
15 A una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(ciclohexilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (13,3 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió LiOH (0,511 ml, 0,511 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,36 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 4H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 3H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+)(*m/z*): 493,42 (M+1).

Ejemplo 5: Ácido 2-(*tert*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilsulfonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético

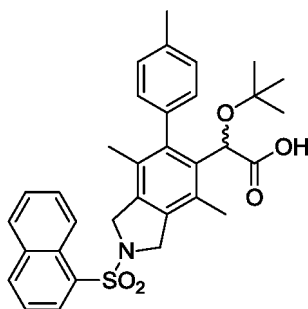


Etapa 1: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilsulfonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo



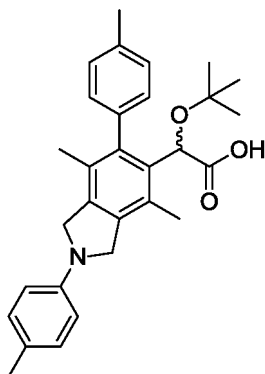
5 A una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (40 mg, 0,101 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron Et₃N (0,042 ml, 0,30 mmol) y cloruro de naftaleno-1-sulfonilo (34 mg, 0,152 mmol). Después de 5 min, se añadió NaHCO₃ saturado acuoso y las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 68 %) en forma de un aceite de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92-8,90 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 3H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,71 (s, 4H), 4,15-4,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,19 (t, 3H), 0,91 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 586,40 (M+1).

Etapa 2: Ácido (2-(*terc*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilsulfonil)-6-*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético

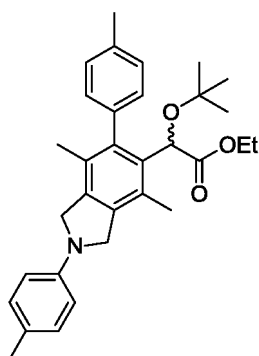


15 A una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilsulfonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (40 mg, 0,068 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió LiOH (0,511 ml, 0,511 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92-8,90 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 558,32 (M+1).

Ejemplo 6: Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-*p*-tolilisoindolin-5-il)acético

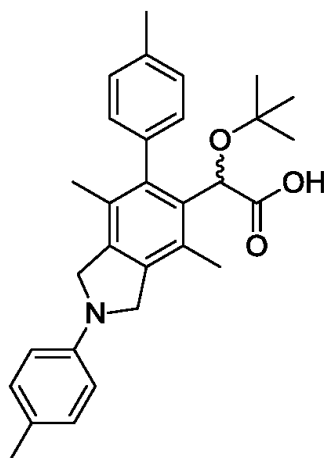


Etapa 1: 2-(*terc*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-*p*-tolilisoindolin-5-il)acetato de etilo



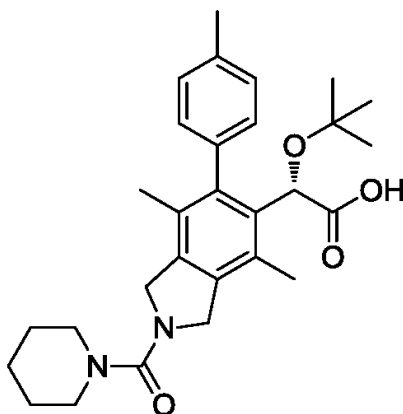
5 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (25 mg, 0,063 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 4-yodotolueno (41 mg, 0,19 mmol), paladaciclo Ruphos (5,2 mg, 6,3 mmol) y por último LiHMDS (0,158 ml, 0,158 mmol) gota a gota. Después de 15 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado acuoso, se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg, 24 %) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (EN+) (*m/z*): 486,42 (M+1).

Etapas 2: Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolilisoindolin-5-il)acético

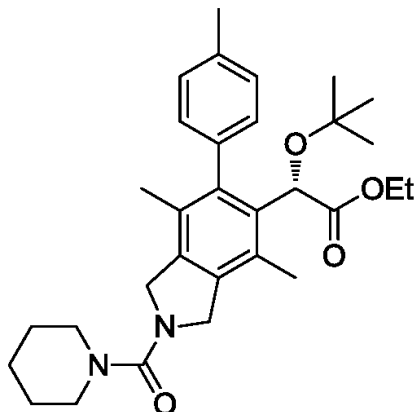


10 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolilisoindolin-5-il)acetato de etilo (7,3 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió LiOH (0,30 ml, 0,30 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se irradió en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color blanco que se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir un sólido de color blanco (1,1 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,38 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 4H), 6,64-6,62 (m, 3H), 5,18 (s, 1H), 4,66-4,52 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). CLEM (EN+)(*m/z*): 458,14 (M+1).

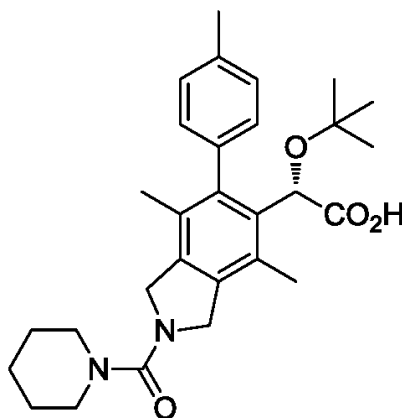
Ejemplo 7: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



20

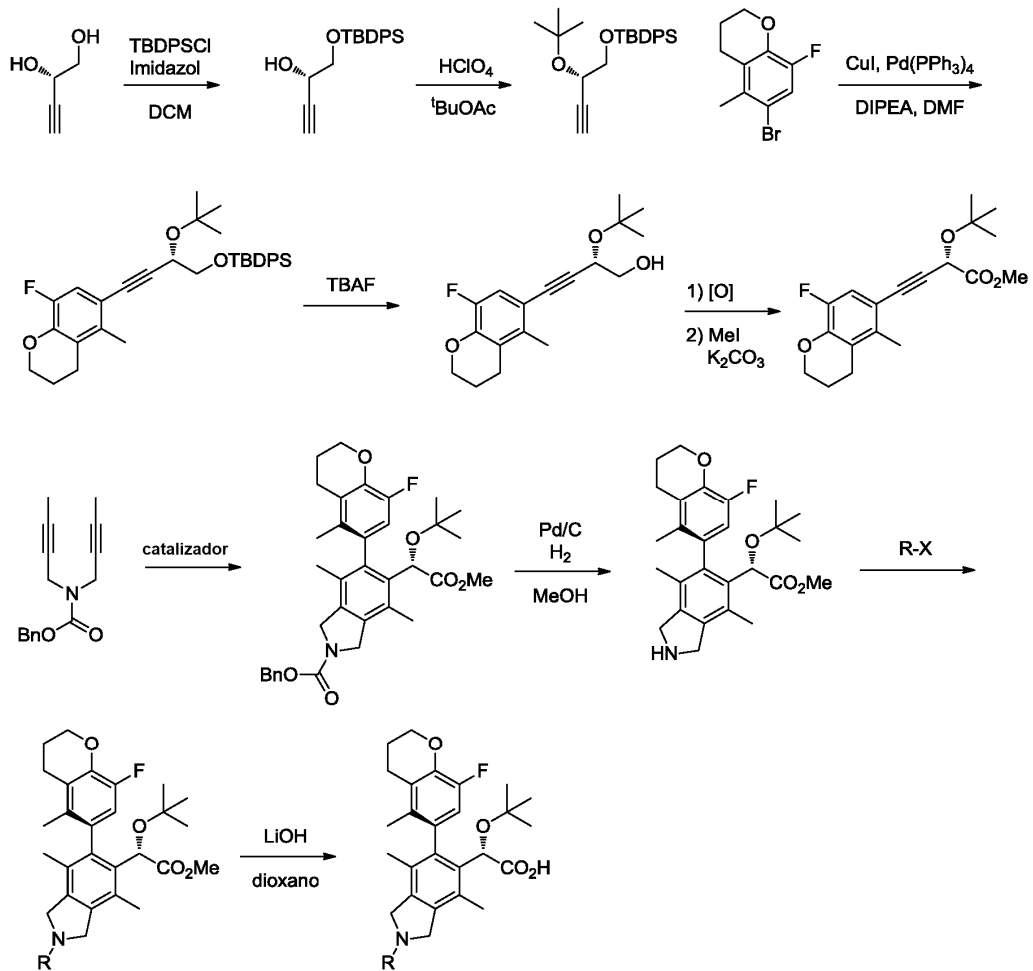
Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolilisoindolin-5-il)acetato de etilo

Una solución enfriada con hielo de fosgeno (0,1516 mmol, 0,08 ml, al 20 % en tolueno) se trató gota a gota con una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de etilo (25 mg, 0,0632 mmol) en THF (1,25 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (1,25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (1,05 eq, 0,0663 mmol) gota a gota, seguida de la adición gota a gota de piperidina (1,05 eq, 0,0663 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 61 %) en forma de un aceite de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,20 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,29 (s. a., 4H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,23 (t, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN⁺)(m/z): 507,55 (M+1).

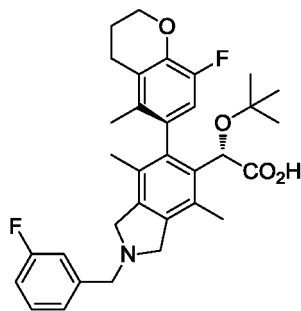
Etapa 2: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolilisoindolin-5-il)acetato de etilo (19 mg, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadió LiOH (0,76 ml de 0,76 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color blanco que se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir un sólido de color blanco (11,1 mg, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,36 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,72-4,65 (m, 2H), 3,30 (s. a., 4H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN⁺)(m/z): 479,5 (M+1).

Esquema 2

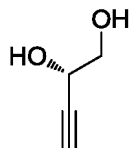


Ejemplo 8: Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobencil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



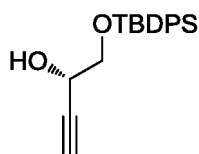
5

(S)-But-3-ino-1,2-diol



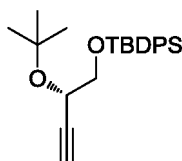
El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento conocido como se describe en el documento WO2010/130034.

10 Etapas 1: (S)-1-((terc-Butildifenilsilil)oxi)but-3-in-2-ol



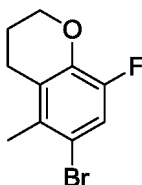
Una solución enfriada con hielo de (S)-but-3-ino-1,2-diol (220 mg, 2,56 mmol) en DCM (10 ml) se trató con imidazol (209 mg, 3,067 mmol) y TBDPSCI (0,730 ml, 2,812 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (425 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,07 (s, 9 H), 2,41 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,41 (m, 6 H), 7,67 (m, 4 H). CLEM (m/z EN+): 347 (M+23).

Etapa 2: (S)-((2-(terc-Butoxi)but-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)difenilsilano



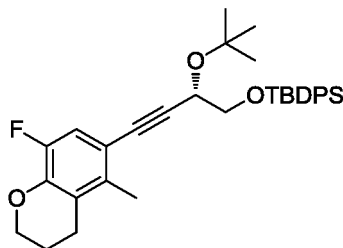
Una solución de (S)-1-((2-(terc-butildifenilsilil)oxi)but-3-in-2-ol (425 mg, 1,311 mmol) en acetato de terc-butilo (70 ml) se trató con HClO₄ (3,93 ml, 1,311 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaOH 1 N hasta que el pH era = 7. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,04 (s, 9 H), 1,24 (s, 9 H), 2,31 (d, 1H), 3,70 (m, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 7,37 (m, 6 H), 7,70 (m, 4 H). CLEM (m/z EN+): 403 (M+23).

6-Bromo-8-fluoro-5-metilcromano



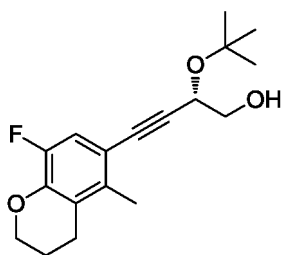
El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento conocido como se describe en el documento WO2010/130842.

Etapa 3: (S)-((2-(terc-Butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)difenilsilano



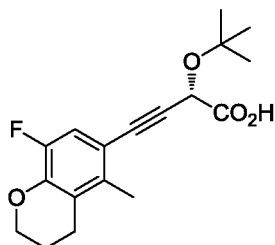
Una solución de 6-Bromo-8-fluoro-5-metilcromano (409 mg, 1,68 mmol), (S)-((2-(terc-Butoxi)but-3-in-1il)oxi)(terc-butil)difenilsilano (956 mg, 2,516 mmol) y diisopropilamina (3,59 ml, 252 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 min y se trató con CuI (64 mg, 0,336 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (388 mg, 0,336 mmol) y después se calentó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (762 mg, 83 %) en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,07 (s, 9 H), 1,29 (s, 9 H), 2,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,63 (t, 2 H), 3,78 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,51 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,39 (m, 6 H), 7,73 (m, 4 H). CLEM (m/z EN+): 567 (M+23).

Etapa 4: (S)-2-(terc-Butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-in-1-ol



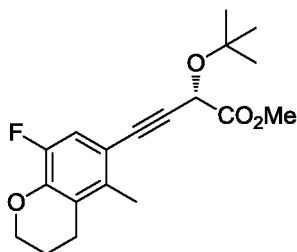
5 Una solución de (S)-((2-(tert-Butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)difenilsilano (760 mg, 1,4 mmol) en THF (2 ml) se trató con TBAF (14 ml, 14 mmol, 1,0 M en THF). Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (402 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,34 (s, 9 H), 2,06 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,65 (t, 2 H), 3,70 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H). CLEM (m/z EN+): 329 (M+23).

Etapa 5: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-inoico



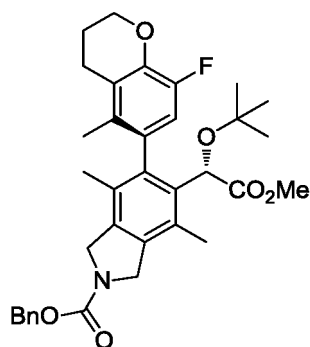
10 Una suspensión de (S)-((2-(tert-Butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)difenilsilano (108 mg, 0,353 mmol) en DCM (5 ml) se trató con peryodinato de Dess Martin (300 mg, 0,706 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado acuoso y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (312 mg) que se usó inmediatamente sin purificación adicional. CLEM (m/z EN+): 343 (M+23).

Etapa 6: 2-(terc-butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-inoato de (S)-metilo



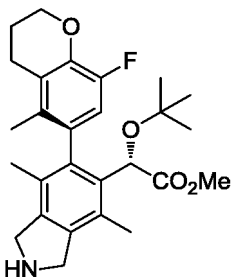
20 Una solución de Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-inoico (312 mg) y Cs₂CO₃ (171 mg, 0,525 mmol) se trató con MeI (0,110 ml, 1,75 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 32 % de las 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,32 (s, 9 H), 2,06 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (t, 2 H), 3,83 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,00 (d, 1H). CLEM (m/z EN+): 335 (M+1)

25 Etapa 7: 5-(-1-(terc-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolina-2-carboxilato de (2S)(M)-bencilo



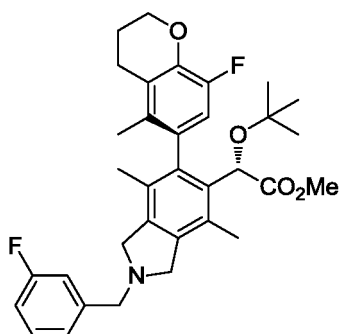
Un matraz secado en estufa se cargó con (R)-BINAP (12,2 mg, 0,020 mmol) y $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (8 mg, 0,020 mmol) en DCM (1 ml). Después de 5 min, la mezcla de reacción se saturó con H_2 y se colocó en una atmósfera de H_2 . Después de 1 h, una solución de 2-(tert-butoxi)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)but-3-inoato de (S)-metilo (22 mg, 0,066 mmol) en DCM (0,5 ml) y di(but-2-in-1-il)carbamato de bencilo (51 mg, 0,197 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una mezcla 8:1 de diastereómeros que se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 62 %). cloroformo-d): RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,09 (s, 9H), 1,74 (d, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,37 (d, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,57 (d, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,73 (m, 4H), 4,97 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,41 (m, 5H). CLEM (m/z EN+): 590 (M+1).

Etapa 8: 2-(tert-Butoxi)-2-(6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoidolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

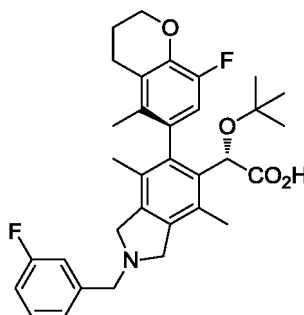


Una solución de 5-(1-(tert-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoidolina-2-carboxilato de (2S)(M)-bencilo (14 mg, 0,024 mmol) en MeOH (2 ml) se desgasificó con N_2 y se trató con Pd/C (7,5 mg). La mezcla de reacción se saturó con H_2 y después se colocó en una atmósfera de H_2 . Después de 10 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 100 %) en forma de un aceite de color rojo. CLEM (EN+) (m/z): 456 (M+1).

Etapa 9: 2-(tert-Butoci)-3-(6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobencil)-4,7-dimetilisoidolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



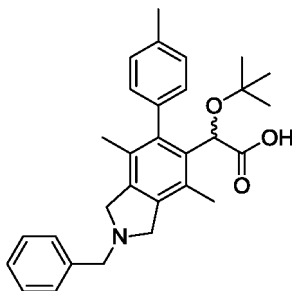
Una solución de 2-(tert-butoxi)-2-(6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoidolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (12 mg, 0,026 mmol) en DCE (1,5 ml) se trató con adición de 3-fluorobenzaldehído (0,004 ml 0,036 mmol) y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (7,5 mg, 0,036 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se vertió en saturada acuosa de NaHCO_3 . Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (4 mg, 30 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,12 (s, 9 H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,31 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,99 (m, 3 H), 6,62 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,50 (m, 1H). CLEM (EN+)(m/z): 564 (M+1).

Etapa 10: Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobencil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

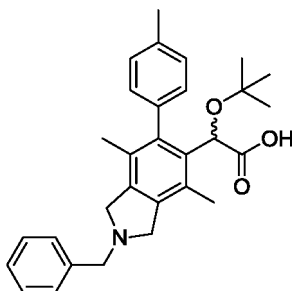
5 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobencil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (4 mg, 0,007 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con LiOH (0,142 ml, 0,142 mmol, 1 M) y se calentó a 105 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (1,3 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 1,05 (s, 9 H), 1,76 (m, 6 H), 2,07 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,69 (t, 2 H), 4,20 (t, 2H), 4,65 (s, 2 H), 4,71 (m, 4 H), 4,95 (s, 1H), 6,53 (d, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 2 H), 7,53 (m, 1H). CLEM (m/z EN+): 550 (M+1);

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la de los procedimientos descritos anteriormente para los Ejemplos 1 - 8.

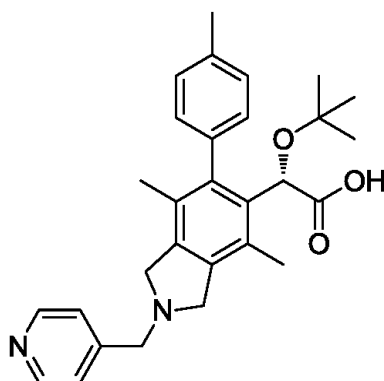
Ejemplo 9: Ácido 2-(2-bencil-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,47 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,93 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 0,94, (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 458,31 (M+1)

Ejemplo 10: Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclohexilmetil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético

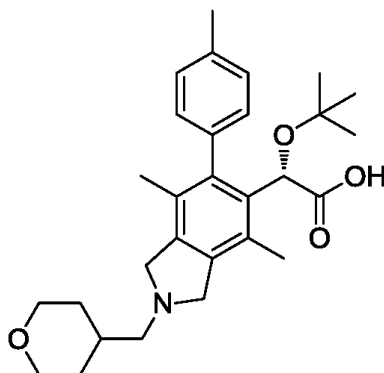
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,175 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,33-1,06 (m, 7H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z):464,45 (M+1).

Ejemplo 11: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piridin-4-ilmetil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



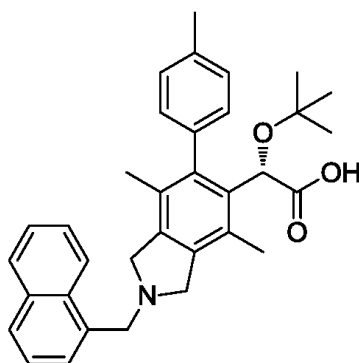
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87-8,86 (m, 2H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,42-4,34 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 459,40 (M+1).

5 **Ejemplo 12:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



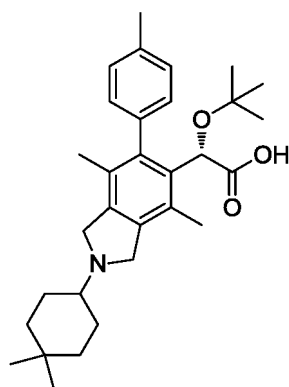
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,18 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 4H), 3,95-3,93 (m, 4H), 3,44 (t, 1H), 2,64 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 494,14 (M+1).

10 **Ejemplo 13:** *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilmetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



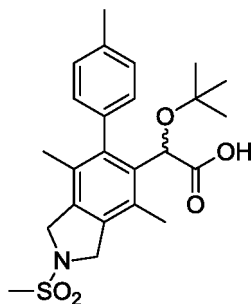
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02-7,95 (m, 3H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,29-7,258 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 3H), 5,15 (s, 1H), 4,98-4,88 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 508,09 (M+1).

15 **Ejemplo 14:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilmetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



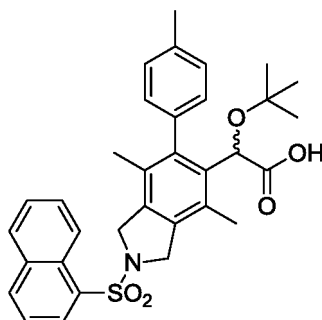
5 *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4,4-dimetilciclohexil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.* RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,11-5,06 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 478,16 (M+1),

Ejemplo 15: *Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(metilsulfonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



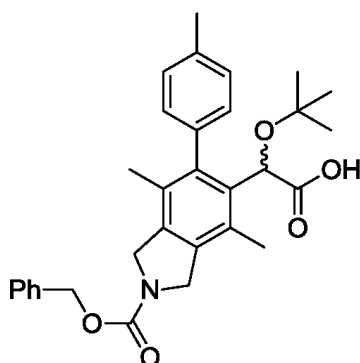
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,33 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78-4,73 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 446,22 (M+1).

Ejemplo 16: *Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-ilsulfonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



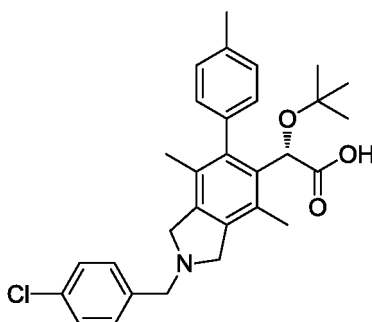
15 8,92-8,90 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 558,32 (M+1).

Ejemplo 17: *Ácido 2-(2-((benciloxi)carbonil)-4,7-dimetil-6-(D-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



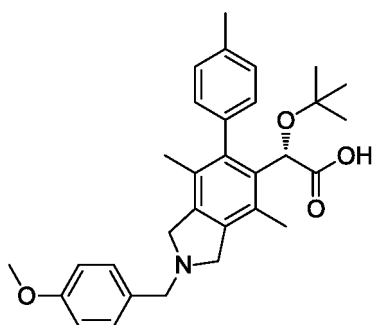
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,33 (m, 5H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,82-4,65 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,245 (d, 3H), 1,875 (d, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 502,24 (M+1).

Ejemplo 18: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-clorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



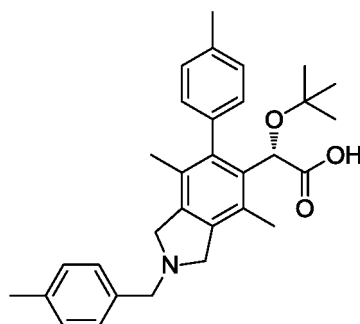
5
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,45 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,06-7,05 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 492,45 (M+1).

Ejemplo 19: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-metoxibencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,38 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,93-4,85 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 488,50 (M+1).

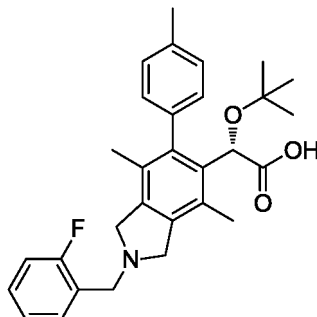
Ejemplo 20: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metilbencil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,32 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 472,16 (M+1).

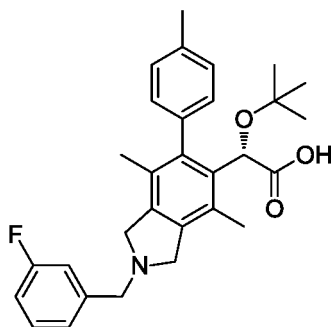
Ejemplo 21: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 476,79 (M+1).

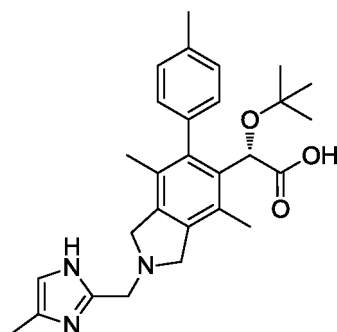
Ejemplo 22: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,44 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31-4,23 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 476,48 (M+1).

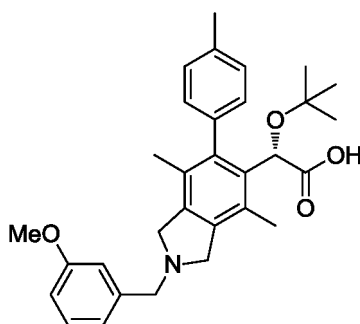
Ejemplo 23: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



15

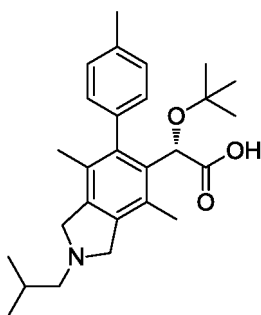
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,34 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,29-5,28 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,74-4,63 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 462,44 (M+1).

Ejemplo 24: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxibencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



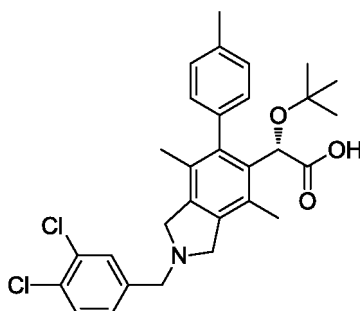
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 87,38-7,32 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,00-4,91 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 488,50 (M+1).

5 **Ejemplo 25:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-isobutil-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



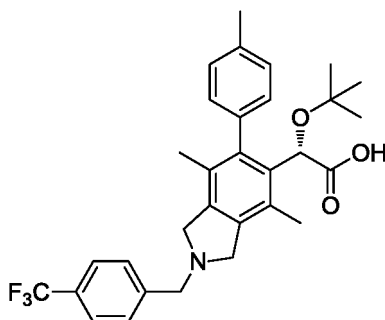
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 87,34-7,32 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,09-7,08 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 3H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,1 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 423,58 (M+1).

10 **Ejemplo 26:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-diclorobencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*

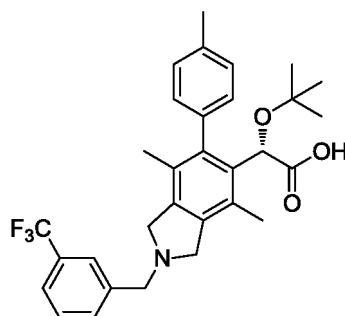


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,95-3,79 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 526,42 (M+1).

15 **Ejemplo 27:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)isoindolin-5-il)acético*



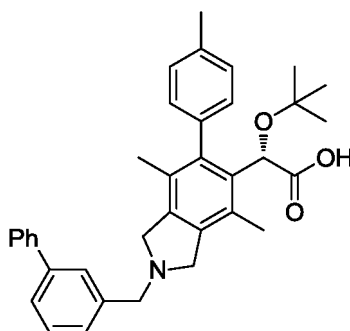
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 526,48 (M+1).



5 **Ejemplo 28:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(3-(trifluorometil)encil)isoindolin-5-il)acético*

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,73-7,35 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,15-3,85 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 526,03 (M+1).

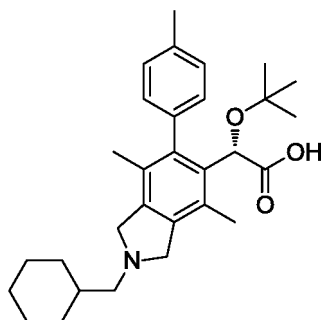
Ejemplo 29: *Ácido (S)-2-(2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,71 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 534,4 (M+1).

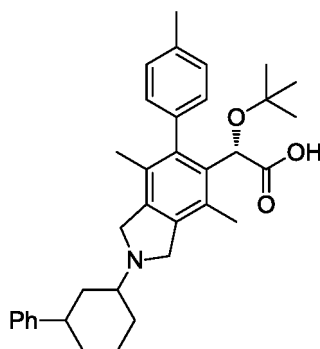
Ejemplo 30: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclohexilmetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



15

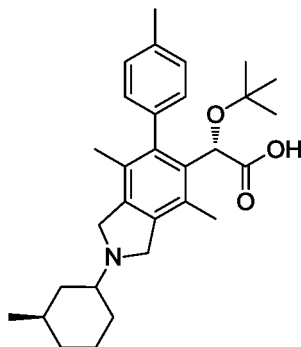
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,175 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,33-1,06 (m, 7H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 464,16 (M+1).

Ejemplo 31: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(3-fenilciclohexil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



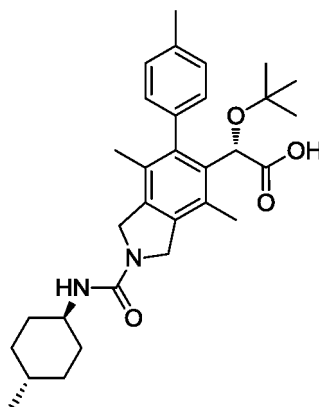
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,30 (m, 5H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,34-5,16 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 526,47 (M+1).

5 **Ejemplo 32:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4,7-dimetil-((3R)-3-metil-ciclohexil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



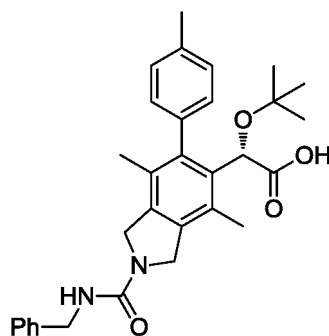
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,44 (s. a., 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,80-1,17 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 464,49 (M+1).

10 **Ejemplo 33:** *Ácido (S)-2-(2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(((1R,4S)-4-metilciclohexil)carbamoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



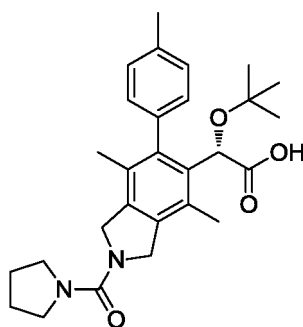
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,72-4,59 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,22-1,07 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (d, 3H). CLEM (EN+) (m/z): 507,52 (M+1).

Ejemplo 34: *Ácido (S)-2-(2-(bencilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



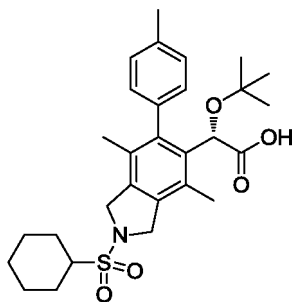
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,29 (m, 5H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,01-7,00 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65-4,61 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 501,49 (M+1).

Ejemplo 35: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



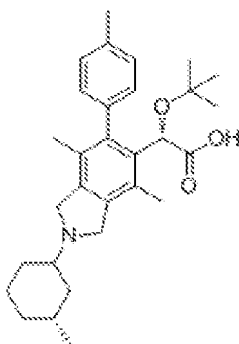
5
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,87-4,70 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 465,43 (M+1).

Ejemplo 36: *(S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclohexylsulfonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-yl)acético*



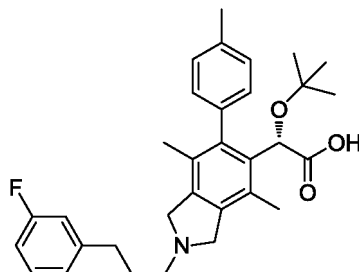
10
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,34 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,73-1,59 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 3H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+)(m/z): 514,43 (M+1)..

15
Ejemplo 37: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{4,7-dimetil-2-[(1R,3R)-3-metilciclohexil]-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético*



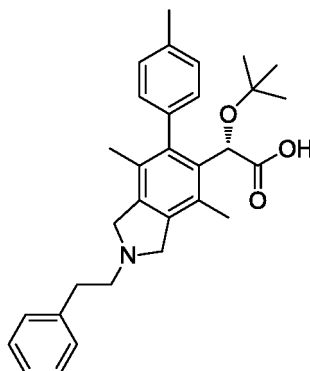
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,15-5,6 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,44 (s. a., 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,80-1,17 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,95 (s, 9H) CLEM (EN+) (m/z): 464,49 (M+1).

5 **Ejemplo 28:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-[3-(3-fluorofenil)propil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



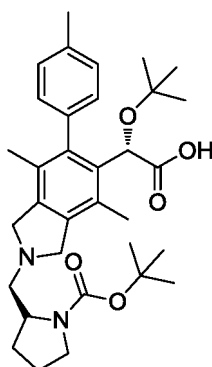
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,25 (m, 4H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 3H), 5,15-5,7 (m, 3H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 504,11 (M+1).

10 **Ejemplo 39:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



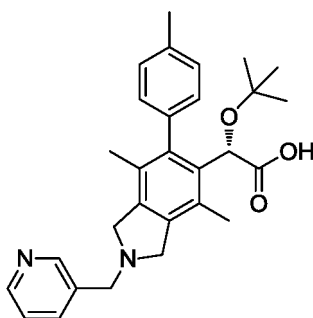
RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 0,86 (s, 9 H) 1,85 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,02 (t, $J = 7,81$ Hz, 2 H) 3,28-3,34 (m, 2 H) 4,17 - 4,41 (m, 4 H) 4,90 (s, 1H) 7,03 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H) 7,15 - 7,35 (m, 7 H) 7,45 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H). CLEM (EN+) (m/z): 472,47 (M+1)

15 **Ejemplo 40:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-({1-[terc-butoxi]carbonil}pirrolidin-2-il)metil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



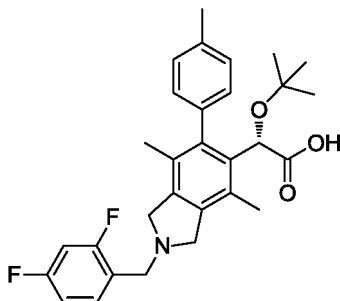
RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,48 (s, 9 H) 1,86 - 1,98 (m, 5 H) 2,34 (s. a., 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,23 - 3,68 (m, 11 H) 4,99 - 5,06 (m, 1 H) 7,06 (d, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 3 H) CLEM (EN+) (m/z): 551,55 (M+1)

20 **Ejemplo 41:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



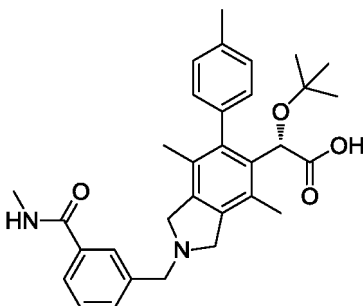
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83-8,77 (m, 2H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,49-4,42 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) CLEM (EN+) (m/z): 459,42 (M+1)

- 5 **Ejemplo 42:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-{3,5-difluorofenil}metil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



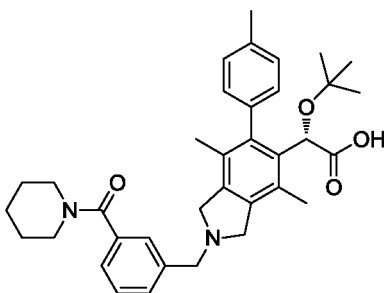
RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 7,28-7,02 (m, 7H), 5,00 (s, 1H), 4,73-4,71 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 494,14 (M+1).

- 10 **Ejemplo 43:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-[[3-metilcarbamoil]fenil]metil)-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



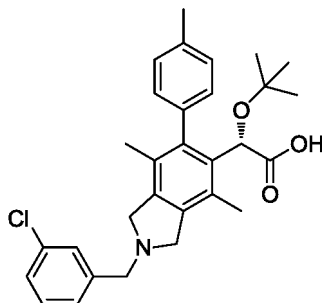
- 15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 0,89 - 1,08 (m, 9 H) 1,86 (s, 3 H) 2,22 (s. a., 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,01 (d, $J = 2,54$ Hz, 3 H) 3,71 (s, 1H) 4,17 - 4,34 (m, 2 H) 4,47 (s., 1H) 4,91-4,99 (m, 2 H) 5,14 (s, 1H) 7,05 (d, $J = 6,05$ Hz, 2 H), 7,18 - 7,39 (m, 3 H) 7,42 - 7,64 (m, 2 H) 8,02 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H) 8,15 (s, 1H); CLEM (EN+) (m/z): 515,50 (M+1).

- Ejemplo 44:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-[[3-(piperidina-1-carbonil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



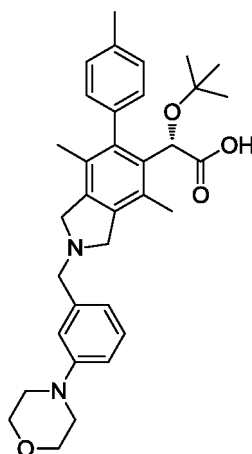
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,83 - 0,94 (m, 9 H) 1,69 (s. a., 6 H) 1,86 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,37 (s. a., 2 H) 3,71 (s. a., 2 H) 4,68 (s, 6 H) 5,01 (s, 1 H) 6,94 - 7,40 (m, 4 H) 7,48 - 7,76 (m, 4 H). CLEM (EN-) (m/z): 569,49 (M+1).

5 **Ejemplo 45:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{2-[(3-clorofenil)metil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético



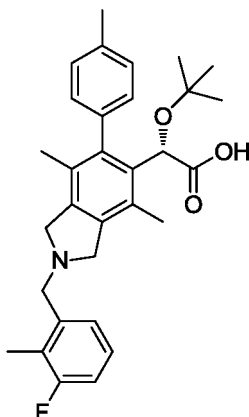
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,97 (s., 9 H), 1,87 (s, 3 H), 2,23 (s. a., 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,27 (s. a., 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,96 (s. a., 2 H), 5,13 (s, 1 H), 7,06 (s. a., 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 4 H), 7,40 - 7,57 (m, 4 H). CLEM (EN+) (m/z): 492,42 (M+1).

10 **Ejemplo 46:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-[[3-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético



15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,91 - 0,99 (m, 9 H) 1,83 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,4 (s, 3 H) 3,30 (d, J = 3,66 Hz, 4 H) 3,87 (d, J = 3,48 Hz, 4 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 4,36 (s. a., 2 H) 4,95 (d, J = 114,47 Hz, 2 H) 5,11 (s, 1 H) 6,85 - 7,09 (m, 3 H) 7,29 (d, J = 7,14 Hz, 4 H) 7,66 (s. a., 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 543,44 (M+1).

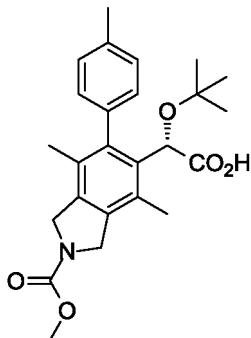
Ejemplo 47: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{2-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético



RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,97 (s, 8 H), 1,88 (s, 3 H), 2,17 - 2,35 (m, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 4,14 -

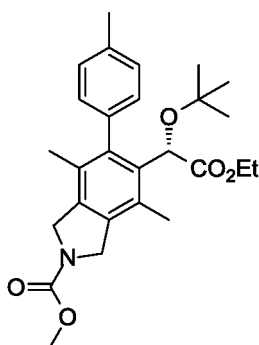
4,40 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,84 - 5,08 (m, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,22 - 7,41 (m, 5 H). CLEM (EN+) (m/z): 490,49 (M+1).

Ejemplo 48: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-(metoxicarbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



5

Etapa 1: 5-(1-(terc-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de (S)-metilo

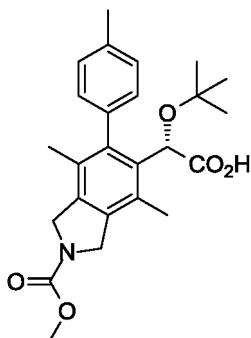


10

Una solución enfriada con hielo de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (2S)-etilo (30 mg, 0,076 mmol) en diclorometano y trietilamina (1,5 eq, 0,114 mmol, 0,015 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (1,1 eq, 0,083 mmol, 0,01 ml añadido) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 70 %) en forma de un aceite de color rojo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 (s, 9 H), 1,19 - 1,24 (m, 3 H), 1,84 (d, J = 5,86 Hz, 3 H), 2,31 (d, J = 5,67 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,79 (d, J = 2,54 Hz, 3 H), 4,02 - 4,23 (m, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 4 H), 4,97 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 3 H). CLEM (EN+) (m/z): 454,39 (M+1).

15

Etapa 2: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-(metoxicarbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético.



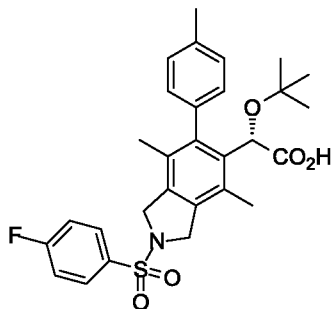
20

Una solución de 5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carboxilato de (2S)-metilo (24 mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con LiOH 1 M (20 eq, 1,058 mmol, 1,058 ml) y se calentó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma

25

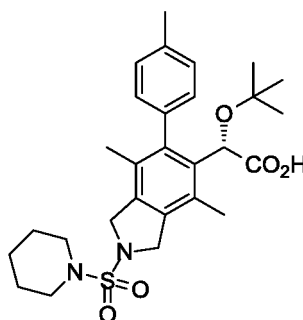
de un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento del 57,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (s, 9 H), 1,89 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H), 2,25 (d, *J* = 7,42 Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,81 (d, *J* = 2,54 Hz, 3 H), 4,57 - 4,87 (m, 4 H), 5,16 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,36 (d, *J* = 6,44 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 426,31 (M+1).

- 5 **Ejemplo 49:** Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(4-fluorobencenosulfonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]acético

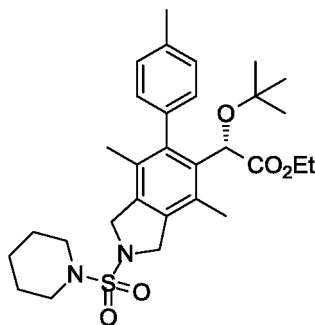


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,91 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,74-4,69 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 526,34 (M+1).

- 10 **Ejemplo 50:** Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(piperidin-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]acético

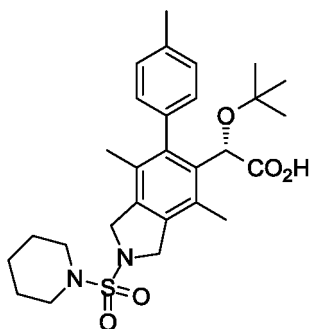


Etapa 1: 2-(*terc*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-ilsulfonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (2*S*)-etilo.



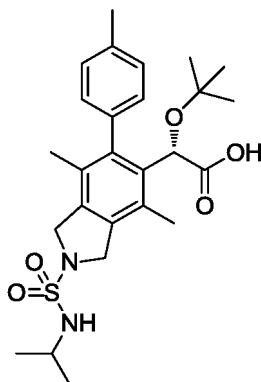
- 15 Una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (45 mg, 0,114 mmol) y trietilamina (1,5 eq, 0,341 mmol, 0,048 ml) se trató gota a gota con cloruro de piperidina-1-sulfonilo (1,5 eq, 0,171 mmol, 0,024 ml añadidos). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante
- 20 cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 51 %) en forma de un aceite de color rojo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,18 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,66 (s, 4H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 6H), 1,23 (t, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 543,42 (M+1).

- 25 Etapa 2: Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(piperidin-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]acético



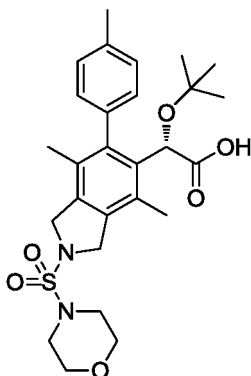
Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-ilsulfonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (2*S*)-etilo (24 mg, 0,044 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con LiOH 1 M (20 eq, 1,058 mmol, 1,058 ml) y se calentó a 80 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,34 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,75-4,59 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 6H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 515,43 (M+1).

Ejemplo 51: Ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-[(*propan*-2-il)sulfamoi]]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]acético. El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 50.



RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (s, 9 H) 1,19 - 1,31 (m, 6 H) 1,87 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,54 - 3,74 (m, 1 H) 4,08 - 4,25 (m, 1 H) 4,57 - 4,76 (m, 4 H) 5,15 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 7,23 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 489,40 (M+1).

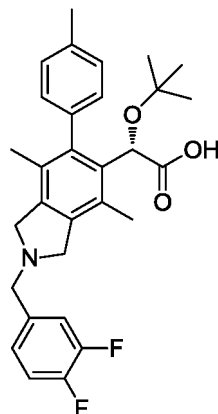
Ejemplo 52: Ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(morfolina-4-sulfonil)]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]acético. El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 50.



RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,85 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,24 - 3,32 (m, 4 H) 3,72 - 3,80 (m, 4 H) 4,56 - 4,79 (m, 4 H) 5,14 (s, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,04 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J* = 8,40 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J* = 7,23 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 517,41 (M+1).

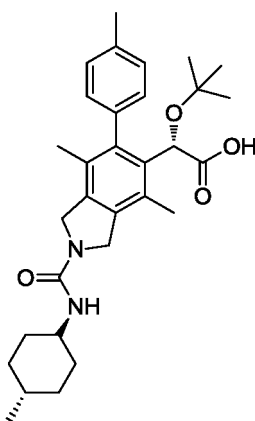
Ejemplo 53: Ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-{2-[(3,4-difluorofenil)metil]}-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-

isoindol-5-il}acético



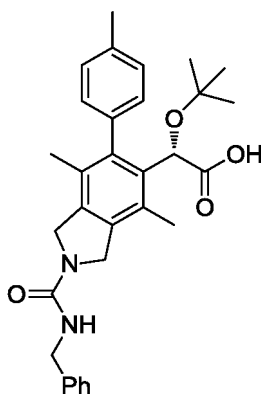
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,58-7,54 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 494,43 (M+1).

Ejemplo 54: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-[[1r,4r]-4-metilciclohexil]carbamoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético*



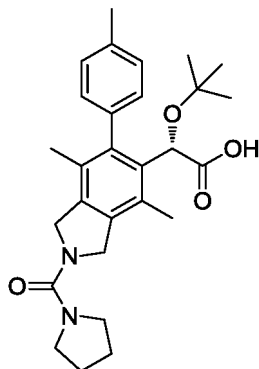
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,72-4,59 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,22-1,07 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (d, 3H). CLEM (EN+) (*m/z*): 507,52 (M+1).

Ejemplo 55: *Ácido (2S)-2-[2-(bencilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terc-butoxi)acético*



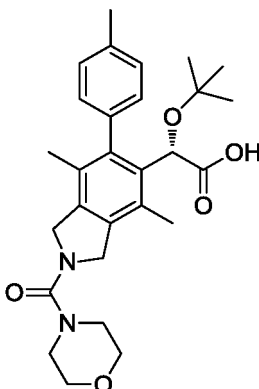
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (m, 5H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,01-7,00 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65-4,61 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 0,92 (s, 9H) CLEM (EN+) (*m/z*): 501,49 (M+1)

Ejemplo 56: *Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-*

5-*il*acético

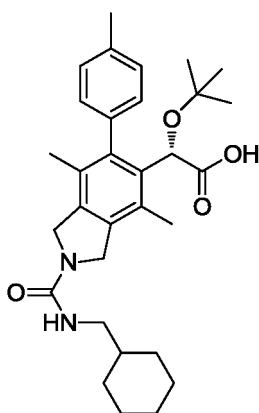
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,87-4,70 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 465,43 (M+1).

Ejemplo 57: Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(morfolina-4-carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-*il*]acético



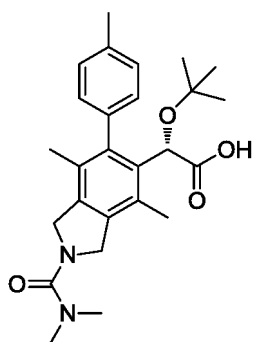
10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9H) 1,89 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 2,41 (s, 3H) 3,32 - 3,44 (m, 4H) 3,73 - 3,83 (m, 4H) 4,63 - 4,76 (m, 2H) 4,79 - 4,89 (m, 2H) 5,15 (s, 1H) 7,06 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H) 7,18 - 7,25 (m, 2H) 7,36 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H). CLEM (EN+) (*m/z*): 481,44 (M+1).

Ejemplo 58: Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[2-[(ciclohexilmetil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-*il*]acético



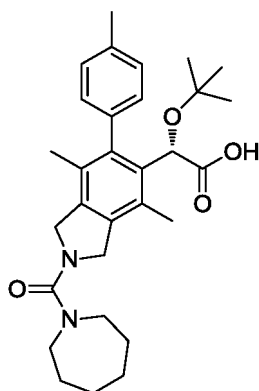
15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (s, 9 H) 1,09 - 1,33 (m, 4 H) 1,46 - 1,83 (m, 7 H) 1,90 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 3,17 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 4,41 (t, *J* = 5,66 Hz, 1 H) 4,59 - 4,76 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,23 Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 507,44 (M+1).

Ejemplo 59: Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(dimetilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-*il*]acético



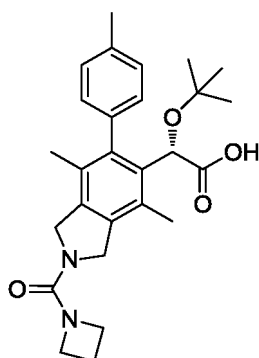
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,88 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 4,65 - 4,88 (m, 4 H) 5,15 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 439,42 (M+1).

- 5 **Ejemplo 60:** *Ácido (2S)-2-[2-(azepan-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terc-butoxi)acético*

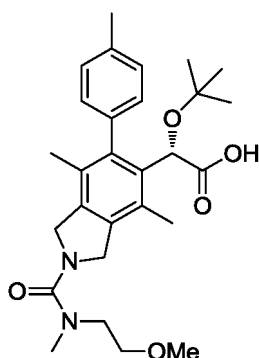


RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (m, 9 H) 1,63 (d, $J = 2,73$ Hz, 4 H) 1,81 (s. a., 4 H) 1,88 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 3,40 - 3,53 (m, 4 H) 4,62 - 4,88 (m, 4 H) 5,15 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 493,53 (M+1).

- 10 **Ejemplo 61:** *Ácido (2S)-2-[2-(azetidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terc-butoxi)acético*

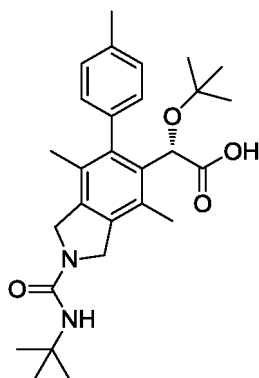


- 15 **Ejemplo 62:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



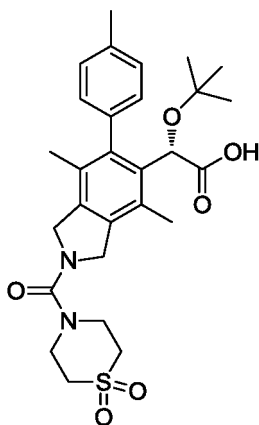
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,87 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,43 (t, 2 H) 3,60 (t, 2 H) 4,60 - 4,88 (m, 4 H) 5,14 (s, 1 H) 6,98 - 7,12 (m, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (d, $J = 7,04$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 483,55 (M+1).

- 5 **Ejemplo 63:** *Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-[2-[(2S)-2-((2S)-2-(metoxietil)(metil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



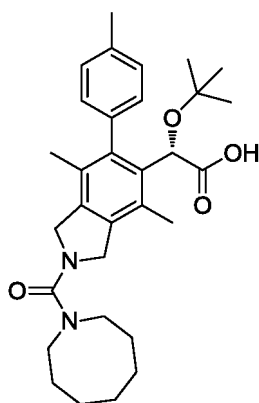
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,43 (s, 9 H) 1,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 4,22 (s, 1 H) 4,55 - 4,72 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 7,07 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 467,46 (M+1).

- 10 **Ejemplo 64:** *Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 ,4-tiomorfolina-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético*



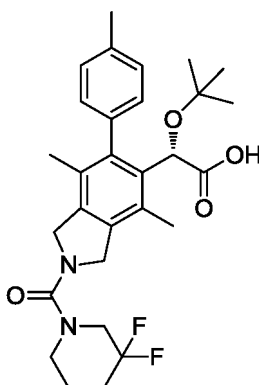
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,89 - 1,02 (m, 9 H) 1,88 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,15 (s. a., 4 H) 3,86 (s. a., 4 H) 4,64 - 4,90 (m, 4 H) 5,14 (s, 1 H) 7,04 (d, $J = 7,04$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,29 (m, 2 H) 7,34 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 529,40 (M+1).

- Ejemplo 65:** *Ácido (2S)-2-[2-(azocano-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terc.-butoxi)acético*



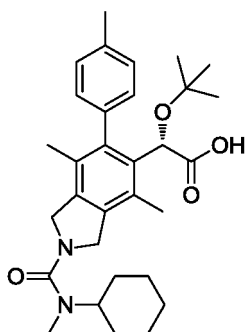
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,62 (d, $J = 7,82$ Hz, 6 H) 1,75 (d, $J = 3,32$ Hz, 4 H) 1,87 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,46 (d, $J = 5,08$ Hz, 4 H) 4,61 - 4,91 (m, 4 H) 5,13 (s, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,35 (d, $J = 6,84$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 507,50 (M+1)

5 **Ejemplo 66:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



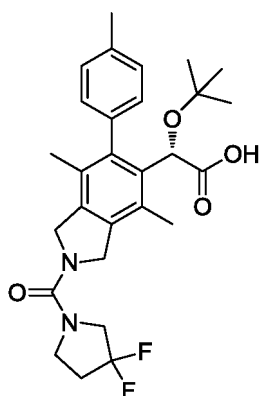
10 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,89 (s, 3 H) 1,98 - 2,12 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,53 (t, $J = 11,33$ Hz, 2 H) 4,61 - 4,93 (m, 4 H) 5,15 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 515,48 (M+1).

Ejemplo 67: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-[ciclohexil(metil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



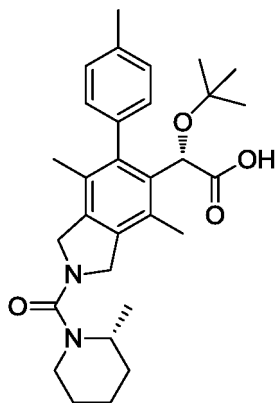
15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,87 (s, 9 H) 1,06 - 1,27 (m, 2 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,50 - 1,69 (m, 2 H) 1,73 - 1,89 (m, 4H) 1,84 (s, 3H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 4,63 - 4,78 (m, 4 H) 4,92 (s, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,21 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 507,48 (M+1).

Ejemplo 68: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



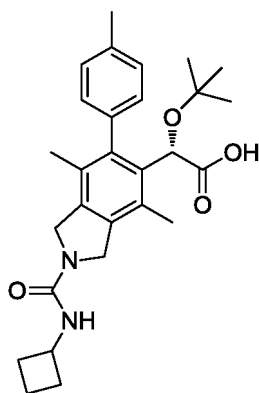
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (s, 9 H) 1,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,32 - 2,41 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 3,75 (t, $J = 7,32$ Hz, 2 H) 3,84 (t, $J = 13,08$ Hz, 2 H) 4,64 - 4,87 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 6,98 - 7,12 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,42$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 501,43 (M+1).

- 5 **Ejemplo 69:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



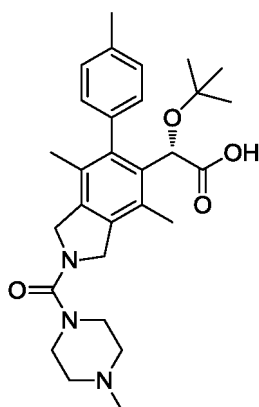
- 10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,88 (s, 9 H) 1,27 (d, $J = 6,64$ Hz, 3 H) 1,49 - 1,79 (m, 6 H) 1,85 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,06 - 3,18 (m, 1 H) 3,52 (d, $J = 13,67$ Hz, 1 H) 4,08 (s. a., 1 H) 4,62 - 4,78 (m, 4 H) 4,96 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H) 7,22 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 7,37 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 493,51 (M+1).

- Ejemplo 70:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-(ciclobutilcarbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



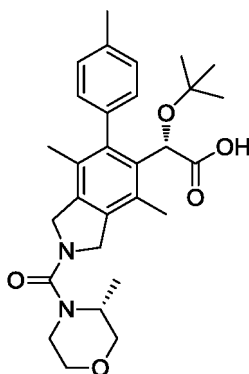
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,02 (m, 9 H) 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,89 (s, 3H) 2,26 (s, 3 H) 2,38 - 2,42 (m, 2H) 2,42 (s, 3H) 4,33 - 4,53 (m, 1 H) 4,57 - 4,76 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 7,07 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 7,36 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 465,40 (M+1).

- Ejemplo 71:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



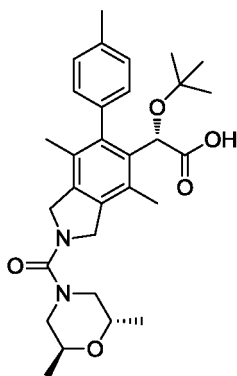
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,87 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,93 - 3,01 (m, 2 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 3,93 (d, *J* = 14,47 Hz, 2 H) 4,60 - 4,74 (m, 2 H) 4,76 - 4,89 (m, 2 H) 5,14 (s, 1 H) 7,04 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,32 (s. a., 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 494,33 (M+1).

- 5 **Ejemplo 72:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)acético*



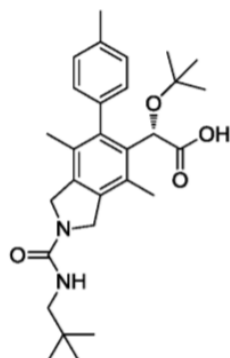
10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,96 (s, 9 H) 1,34 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,37 (d, *J* = 4,94 Hz, 2 H) 3,56 - 3,92 (m, 5 H) 4,55 - 4,80 (m, 3 H) 4,87 (d, *J* = 14,28 Hz, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 7,05 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 495,52 (M+1).

- Ejemplo 73:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético*



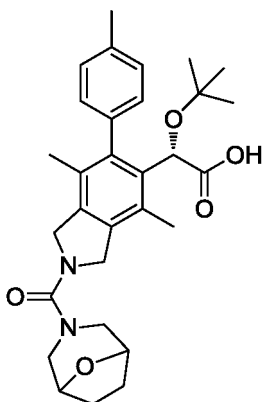
15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,26 (s, 3H) 1,28 (s, 3H) 1,87 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 1 H) 3,09 (dd, *J* = 12,82, 6,23 Hz, 2 H) 3,43 (dd, *J* = 12,82, 2,93 Hz, 2 H) 4,04 - 4,14 (m, 2 H) 4,62 - 4,89 (m, 4 H) 5,14 (s, 1 H) 7,05 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 509,50 (M+1).

- Ejemplo 74:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{2-[(2,2-dimetilpropil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético*



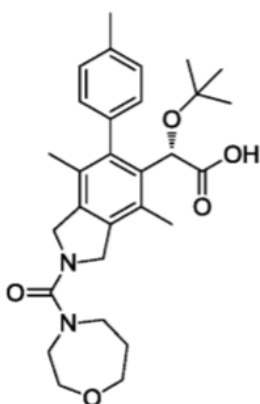
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,96 (s, 9 H) 0,99 (s, 9 H) 1,90 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,16 (d, $J = 6,05$ Hz, 2 H) 4,42 (t, $J = 6,15$ Hz, 1 H) 4,59 - 4,78 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 7,08 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,37 (d, $J = 7,23$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 481,41 (M+1).

- 5 **Ejemplo 75:** Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-{8-oxa-3-azabicyclo [3,2,1] octano-3-carbonil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



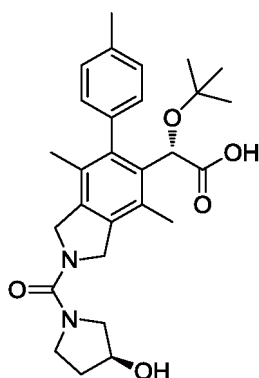
10 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,88 (s, 3 H) 1,97 (s. a., 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 3,29 (d, $J = 11,72$ Hz, 2 H) 3,59 (d, $J = 12,50$ Hz, 2 H) 4,37 (s. a., 2 H) 4,61 - 4,87 (m, 5 H) 5,15 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 6,44$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 507,44 (M+1).

- Ejemplo 76:** Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2-(1,4-oxazepan-4-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



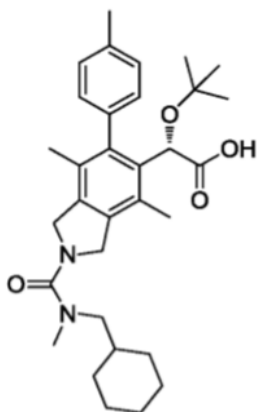
15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 1,89 (s, 3 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,53 - 3,65 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,63 - 4,90 (m, 4 H) 5,15 (s, 1 H) 7,07 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 495,49 (M+1).

- Ejemplo 77:** Ácido (2S)-2-(terc.-butoxi)-2-{2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]acético



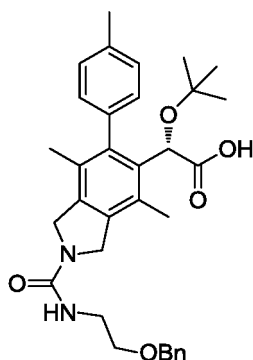
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,88 (s, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,46 (d, *J* = 11,35 Hz, 1 H) 3,53 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 2 H) 4,48 - 4,96 (m, 5 H) 5,14 (s, 1 H) 7,06 (d, *J* = 7,14 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 481,37 (M+1).

- 5 **Ejemplo 78:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-{2-[(ciclohexilmetil)(metil)carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}acético



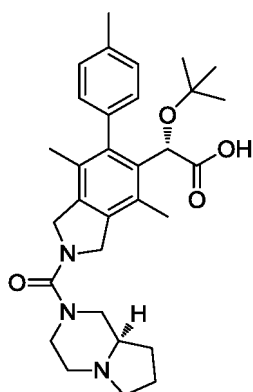
10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 (s. a., 1 H) 0,99 (s, 9 H) 1,11 - 1,30 (m, 4 H) 1,60 - 1,78 (m, 6 H) 1,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 2 H) 4,63 - 4,88 (m, 4 H) 5,16 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,37 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 521,49 (M+1)

- Ejemplo 79:** Ácido (2S)-2-(2-{[2-(benciloxi)etil]carbamoil}-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



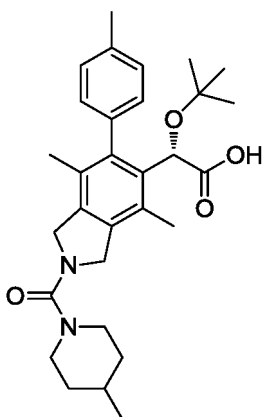
15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 1,87 (s, 3 H) 2,25 (s., 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,42 - 3,73 (m, 4 H) 4,55 (s, 2 H) 4,60 - 4,86 (m, 4 H) 5,14 (s, 1 H) 7,06 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 7,17 - 7,40 (m, 8 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 545,43 (M+1).

- Ejemplo 80:** Ácido (2S)-2-{2-[(BaR)-octahidropirrol[1,2-a]piperazina-2-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2-(terc-butoxi)acético



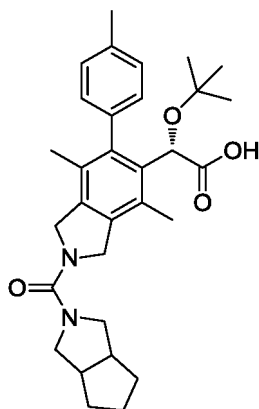
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,87 (s, 9 H) 1,27 - 1,52 (m, 2 H) 1,85 - 1,90 (m, 5 H) 2,27 - 2,34 (m, 5 H) 2,35 - 2,40 (m, 4 H) 2,78 (dd, *J* = 12,69, 10,35 Hz, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 3 H) 3,79 - 3,99 (m, 2 H) 4,66 - 4,80 (m, 4 H) 4,92 (s, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,21 (t, *J* = 8,20 Hz, 2 H) 7,43 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 520,48 (M+1).

Ejemplo 81: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



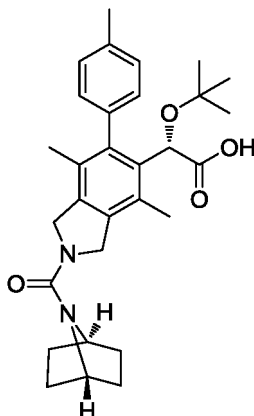
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 - 1,08 (m, 12 H), 1,29 (m, 1 H), 1,72 (d, *J* = 12,30 Hz, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,86 (t, *J* = 12,05 Hz, 2 H), 3,83 (d, *J* = 13,05 Hz, 2 H), 4,63 - 4,78 (m, 2 H), 4,78 - 4,92 (m, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 7,39 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 493,47 (M+1).

Ejemplo 82: Ácido (*2S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



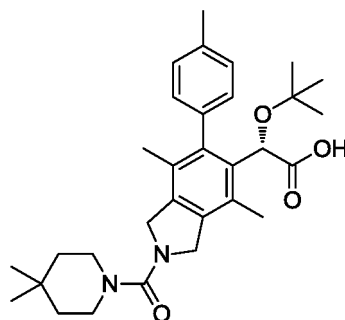
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,64 - 2,74 (m, 2 H), 3,29 (dd, *J* = 10,67, 4,14 Hz, 2 H), 3,72 (dd, *J* = 10,67, 7,91 Hz, 2 H), 4,68 - 4,80 (m, 2 H), 4,80 - 4,91 (m, 2 H), 5,18 (s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 505,54 (M+1).

Ejemplo 83: Ácido (*S*)-2-(2-((1*R*,4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acético

(tercbutoxi)acético

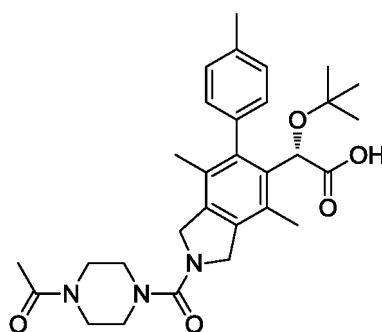
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9 H), 1,45 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 8 H), 2,26 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,24 (s. a., 2H), 4,66 - 4,80 (m, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 491,44 (M+1), 513,31 (M+23), 981,90 (2M+1).

Ejemplo 84: Ácido (S)-2-(2-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



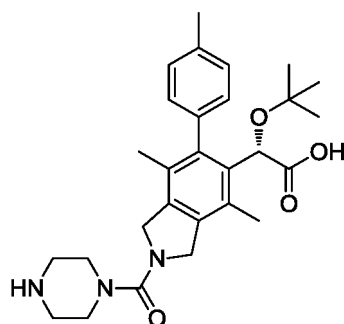
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,04 (m, 4H) (en CHCl₃), 5,14 (s, 1H), 4,73 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,41 (m, 4H), 1,01-0,94 (m, 15H). CLEM (EN+)(*m/z*): 507,55 (M+1); 1113,97 (2M+1).

10 **Ejemplo 85:** Ácido (S)-2-(2-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(tercbutoxi)acético



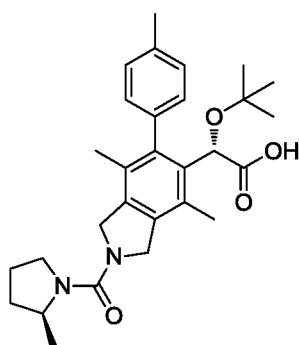
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,14 (s, 1H) 4,77 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 522,54 (M+1); 1043,95 (2M+1).

15 **Ejemplo 86:** Ácido (S)-2-(2-(4,7-dimetil-2-(piperazina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,13 (s, 1H) 4,76 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 480,5 (M+1); 959,98 (2M+1).

Ejemplo 87: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

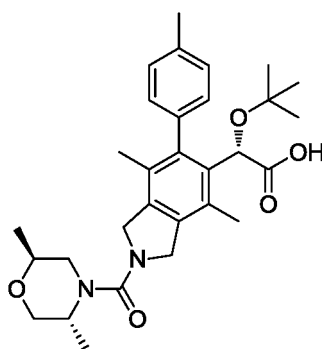


5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,09-4,88 (m, 2H), 4,63-4,45 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 479,51 (M+1); 1041,91 (2M+1).

Ejemplo 88: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((2S,5R)-2,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

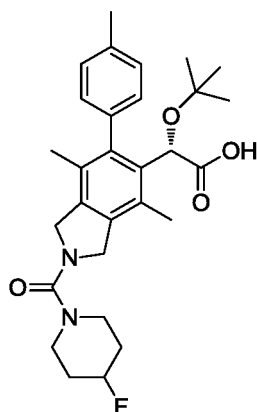
10



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,91-4,58 (m, 4H), 4,0-3,4 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 509,46 (M+1); 1017,92 (2M+1).

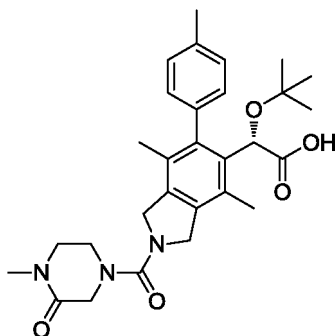
Ejemplo 89: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

15



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9 H), 1,87 - 2,00 (m, 5 H) 2,00 - 2,10 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,32 - 3,43 (m, 2H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 4,66 - 4,79 (m, 2 H), 4,79 - 4,91 (m, 3 H), 5,18 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 7,03 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 497,52 (M+1), 519,49 (M+23), 993,94 (2M+1).

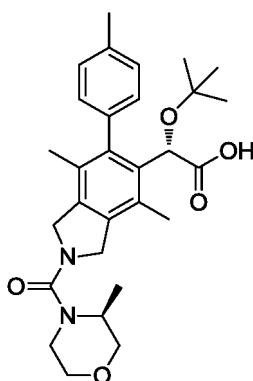
- 5 **Ejemplo 90:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,75 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 508,44 (M+1); 1015,81 (2M+1).

10

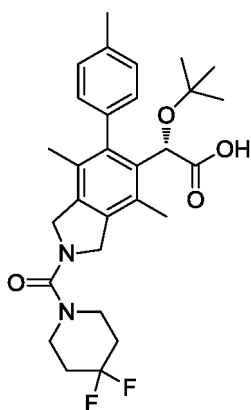
- Ejemplo 91:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9 H), 1,39 (d, J = 6,78 Hz, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,36 - 3,49 (m, 2 H), 3,58 - 3,73 (m, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 2 H), 4,66 (d, J = 14,56 Hz, 1 H), 4,80 (s. a., 2 H), 4,89 (d, J = 14,56 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,38 (s. a., 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 495,53 (M+1), 517,47 (M+23), 989,77 (2M+1).

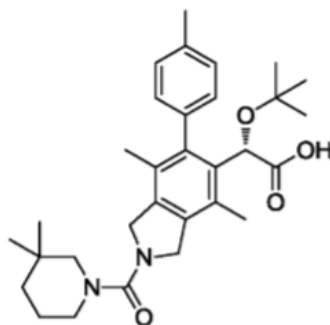
15

- Ejemplo 92:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



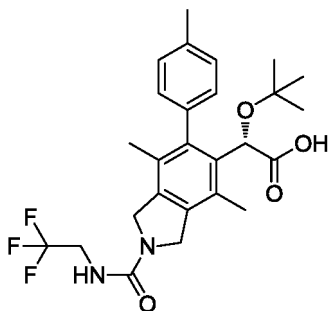
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9 H), 1,89 (s, 3 H), 1,98 - 2,15 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (s, 4 H), 3,48 (t, $J = 5,52$ Hz, 5 H), 4,63 - 4,77 (m, 2 H), 4,77 - 4,89 (m, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 7,07 (s. a., 1 H), 7,17 - 7,29 (m, 2 H), 7,35 (s. a., 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 515,51 (M+1), 537,43 (M+23).

5 **Ejemplo 93:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-dimetilpiperidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,01 (m, 4H), 5,14 (s, 1 H), 4,77 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,0 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,39 (m, 2H), 0,96 (m, 17H). CLEM (EN+) (m/z): 507,52 (M+1); 1013,91 (2M+1).

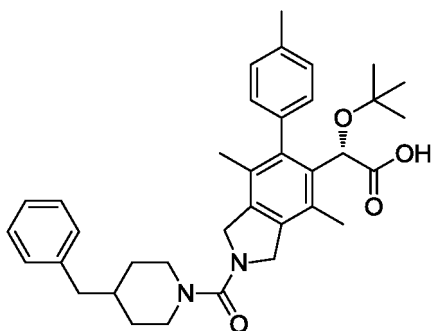
Ejemplo 94: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)isoindolin-5-il)acético*



10

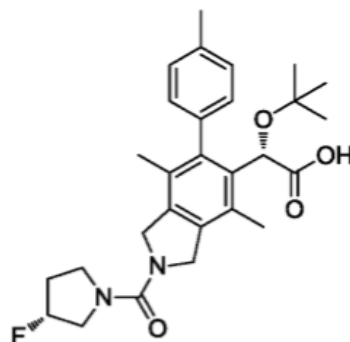
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,70 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 493,41 (M+1); 985,68 (2M+1).

Ejemplo 95: *Ácido (S)-2-(2-(4-bencil-piperidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



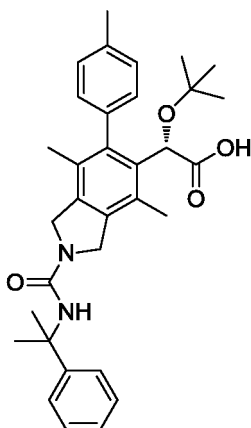
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,32-7,11 (m, 7H), 7,04 (m, 1H), 5,13 (s, 1H) 4,86-4,59 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,85 (m, 1H). CLEM (EN+) (m/z): 569,50 (M+1); 1137,87 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 96:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



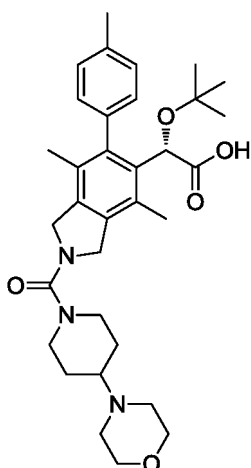
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,38-5,19 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,04-4,80 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,91-3,60 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (m, 2H). CLEM (EN+) (m/z): 483,43 (M+1); 965,75 (2M+1).

- 10 **Ejemplo 97:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9 H), 1,78 (s, 6 H), 1,88 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,60 - 4,75 (m, 5 H), 5,16 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,34 (t, $J = 7,65$ Hz, 4 H), 7,46 (d, $J = 7,78$ Hz, 2 H). CLEM (EN+) (m/z): 529,53 (M+1), 1079,95 (2M+23).

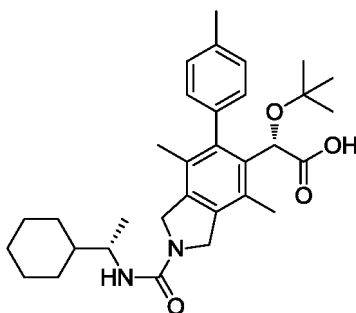
- 15 **Ejemplo 98:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (s, 9 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,83 - 1,97 (m, 5 H) 2,14 (d, $J = 11,04$ Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,94 (t, $J = 12,67$ Hz, 2 H) 3,04 (d, $J = 9,03$ Hz, 2 H) 3,52 (d, $J = 11,54$ Hz, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 6 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 4,78 - 4,90 (m, 2 H) 5,18 (s, 1 H) 7,08 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 2 H) 7,37 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H).

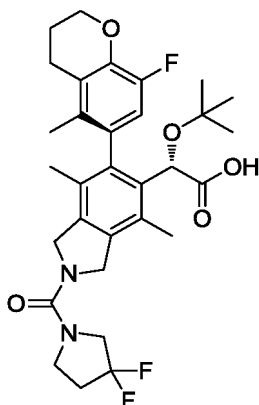
Ejemplo 99: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(((S)-1-ciclohexiletíl)carbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10

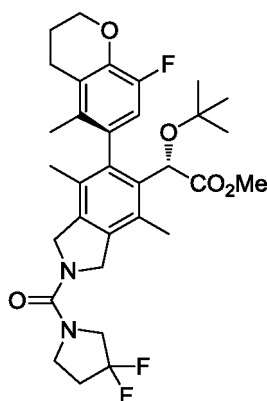
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,66 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,83-1,62 (m, 3H), 1,61-1,30 (m, 2H), 1,28-1,09 (m, 5H), 1,08-0,93 (m, 12H). CLEM (EN+) (m/z): 521,50 (M+1); 1041,91 (2M+1).

Ejemplo 100: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-(M)-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2S)-metilo*



15

Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2S)-metilo



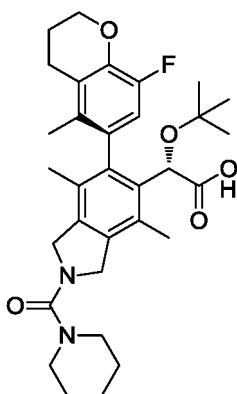
Una solución enfriada con hielo de fosgeno (0,129 ml, 0,243 mmol, al 20 % en PhMe) en THF (1 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (45,7 mg, 0,10 mmol) en THF (2,0 ml). Después de 40 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en THF (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con piridina (0,01 ml, 0,124 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,287 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina, HCl (22 mg, 0,15 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 49 %). CLEM (EN+) (*m/z*): 589,49 (M+1).

10 Etapa 2: Ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-(*M*)-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.

Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2*S*)-metilo (29 mg, 0,049 mmol) en EtOH (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se trató con LiOH (1,0 ml, 1,0 mmol) y se calentó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (15 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,67 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,77 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 575,45 (M+1).

20 **Ejemplo 101:** Ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(*M*)-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético

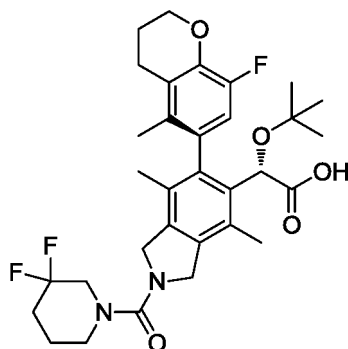
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,77 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,31 (s. a., 4H), 2,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3 H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,64 (s. a., 6H), 1,13 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 553,49 (M+1).

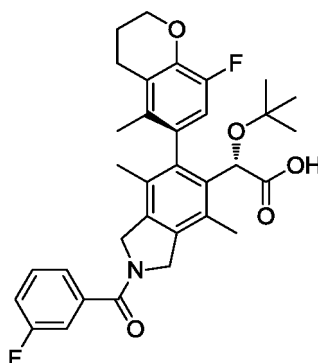
Ejemplo 102: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-((*R*)-2-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.

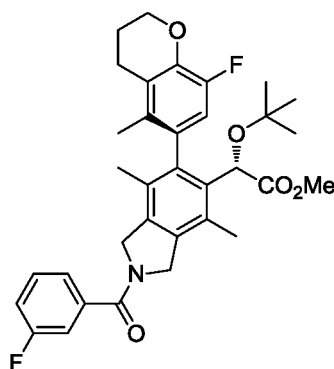


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,68 (m, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,78 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 589,49 (M+1).

- 5 **Ejemplo 103:** Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.



Etapa 1. 2-(*tert*-Butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo



- 10 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (70 mg, 0,154 mmol) y ácido 3-fluorobenzoico (43 mg, 0,307 mmol) en EtOAc (3 ml) se trató con Et_3N (0,064 ml, 0,461 mmol) y T3P (0,23 ml, 0,387 mmol, al 50 % en EtOAc). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en
- 15 NaHCO_3 saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (EN+) (m/z): 578,35 (M+1).

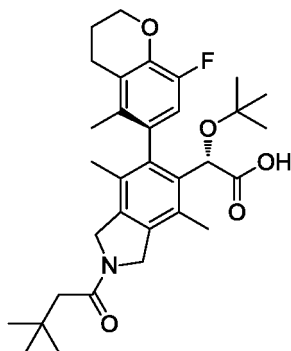
Etapa 2. Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.

- 20 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (39 mg, 0,068 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con LiOH 1 M (1 ml, 1,00 mmol) y se calentó a 70 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 12 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua y se acidificó usando HCl 6 N. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante

HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (21 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,26 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,99 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,42-2,01 (m, 5H), 1,91-1,60 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 564,41 (M+1).

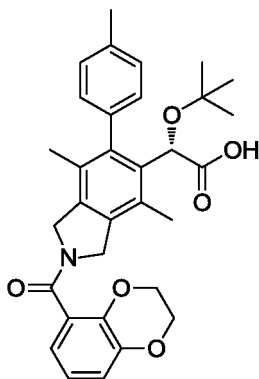
- 5 **Ejemplo 104:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.*

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 103.

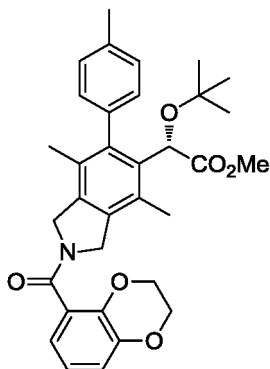


- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,68 (m, 1H), 5,08 (s. a., 1H), 4,80 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 5H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,16-1,08 (m, 18H). CLEM (EN+) (m/z): 540,58 (M+1).

- Ejemplo 105:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



- 15 Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b]dioxina[1,4]-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo



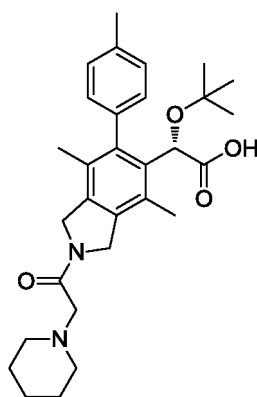
- 20 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (40 mg, 0,105 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se trató con ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carboxílico (37,8 mg, 0,210 mmol), Et_3N (0,044 ml, 0,315 mmol) y anhídrido propilfosfónico (al ~50 % en peso en EtOAc) (0,156 ml, 0,262 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 97 %) en forma de un sólido de color púrpura. CLEM (m/z) EN^+ = 544

(M+1).

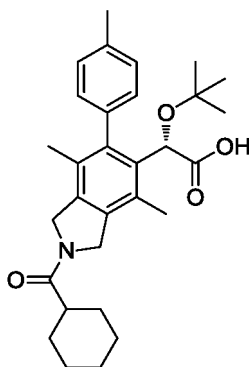
Etapa 2: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.

5 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (55,3 mg, 0,102 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) se trató con LiOH 2 M (0,524 ml, 1,048 mmol) y se agitó a 70 °C. Después de 10 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (27,2 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 46,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,72 - 4,55 (m, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 4H), 2,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 2,35 - 2,07 (m, 3H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 530 (M+1).

Los Ejemplos 106-123 se fabricaron de una manera similar a la del Ejemplo 105.

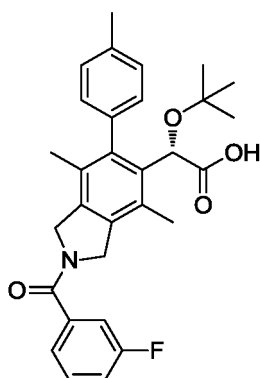
Ejemplo 106: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-(piperidin-1-il)acetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,59 (m, 4H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,56 (m, 2H), 3,37 (s. a., 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 2,12 - 1,91 (m, 5H), 1,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,52 (s. a., 1H), 0,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 493 (M+1).

Ejemplo 107: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclohexanocarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

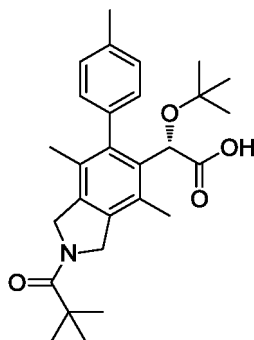
20 RMN ¹H (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,94 (s. a., 2H), 4,72 (s. a., 2H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 7H), 1,75 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,22 (m, 5H), 0,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 478 (M+1).

Ejemplo 108: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



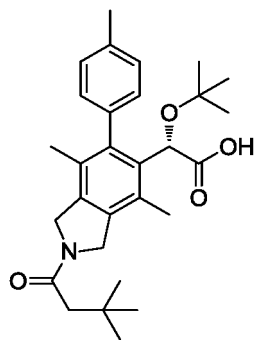
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 14,7$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,96 (s. a., 2H), 4,81 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,38 - 2,11 (m, 3H), 1,99 - 1,68 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 490 (M+1).

5 **Ejemplo 109:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-pivaloil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,10 - 4,70 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,00 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 452 (M+1).

Ejemplo 110: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3,3-dimetilbutanoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético

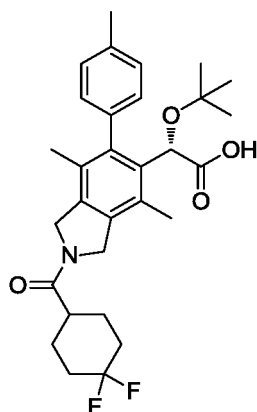


10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,93 - 4,65 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (dd, $J = 2,3, 5,4$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 3,3$ Hz, 9H), 1,00 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 466 (M+1).

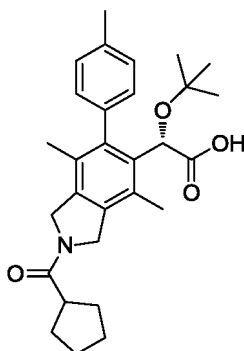
15

Ejemplo 111: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(4,4-difluorociclohexanecarbonil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



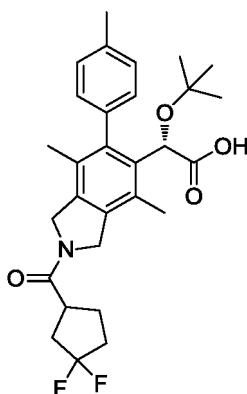
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,95 - 4,69 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 5H), 2,11 - 1,70 (m, 9H), 1,00 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 514 (M+1).

5 **Ejemplo 112:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclopentanocarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



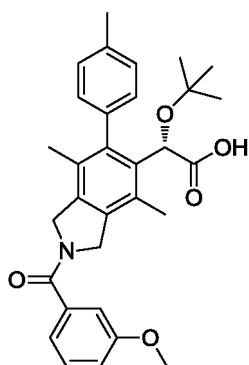
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9 H), 1,63 (d, $J = 5,52$ Hz, 2 H), 1,82 (d, $J = 7,03$ Hz, 2 H), 1,90 (s, 7 H), 2,27 (s. a., 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,93 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 4,70 - 4,91 (m, 4 H), 5,16 (d, $J = 4,52$ Hz, 1 H), 7,08 (s. a., 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H), 7,36 (s. a., 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 464,49 (M+1), 486,40 (M+23), 927,84 (2M+1).

10 **Ejemplo 113:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-difluorociclopentanecarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



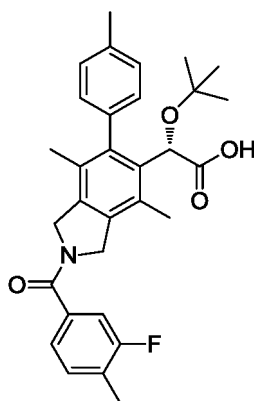
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9 H), 1,90 (s, 3 H), 2,12 (d, $J = 8,03$ Hz, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 2,34 (s. a., 2 H), 2,39 - 2,46 (m, 3 H), 2,56 (d, $J = 12,55$ Hz, 1 H), 3,22 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 4,71 - 4,91 (m, 4 H), 5,16 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,07 (s. a., 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H). CLEM (EN+) (m/z): 500,49 (M+1), 522,42 (M+23), 1021,78 (2M+23).

Ejemplo 114: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (d, *J* = 8,03 Hz, 9 H), 1,78 (s. a., 1,5 H), 1,86 - 2,00 (m, 1,5 H), 2,14 (s. a., 1,5 H), 2,22 - 2,36 (m, 1,5 H), 2,41 (s. a., 3 H), 3,86 (s. a., 3 H), 4,73 (d, *J* = 12,55 Hz, 3 H), 4,88 - 5,10 (m, 2 H), 5,15 (s. a., 1 H), 7,01 (s. a., 2 H), 7,05 - 7,18 (m, 3 H), 7,26 (s. a., 3 H), 7,36 (s. a., 2 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 502,37 (M+1), 524,36 (M+23), 1003,69 (2M+1), 1025,53 (2M+23)

Ejemplo 115: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluoro-4-metilbenzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

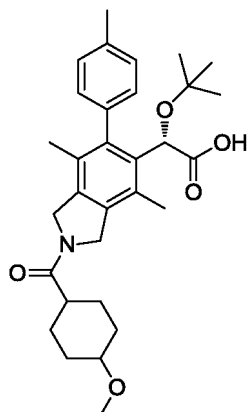


10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (d, *J* = 8,53 Hz, 9 H), 1,79 (s, 1,5 H), 1,94 (s, 1,5 H), 2,15 (s, 1,5 H), 2,31 (s, 1,5 H), 2,33 - 2,38 (m, 4 H), 2,41 (d, *J* = 5,27 Hz, 3 H), 4,74 (d, *J* = 13,80 Hz, 2 H), 4,88-5,09 (m, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 7,19-7,30 (m, 9 H), 7,35 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H) CLEM (EN+) (*m/z*): 504,38 (M+1), 1007,78 (2M+1), 1029,73 (2M+23).

Ejemplo 116: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-metoxiciclohexanocarbonyl))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

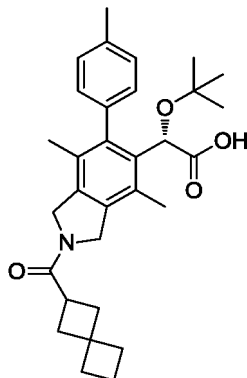
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9 H) 1,23 - 1,42 (m, 2 H) 1,72 (d, *J* = 11,29 Hz, 2 H) 1,94 (d, *J* = 8,03 Hz, 6 H) 2,24 (d, *J* = 12,55 Hz, 2 H) 2,30 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 3,24 (s. a., 1 H) 3,42 (d, *J* = 3,01 Hz, 3 H) 4,71 - 4,94 (m, 4 H) 5,19 (d, *J* = 4,52 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 (d, *J* = 5,77 Hz, 1 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 508,54 (M+1), 1015,78 (2M+1), 1037,62 (2M+23).

Ejemplo 117: (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-ciclohexilacetil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,90 - 4,69 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 5H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,42 - 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 1H), 1,09 - 0,91 (m, 11H). CLEM (EN+) (m/z): 492 (M+1).

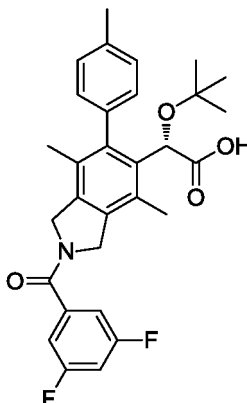
Ejemplo 118: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(espiro[3,3]heptano-2-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 6,97 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,89 - 4,57 (m, 4H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 5H), 2,31 - 2,18 (m, 5H), 2,11 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 5H), 1,00 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 490,51 (M+1).

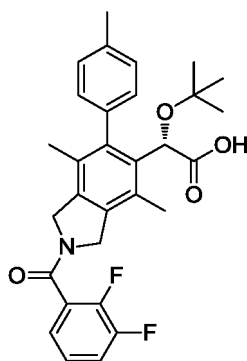
Ejemplo 119: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,5-difluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 6,94 (tdt, $J = 2,3, 6,5, 8,8$ Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,10 - 4,87 (m, 2H), 4,81 - 4,63 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,36 - 2,12 (m, 3H), 2,00 - 1,76 (m, 3H), 0,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 508 (M+1).

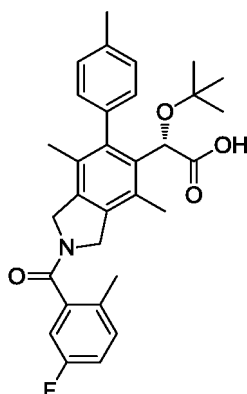
Ejemplo 120: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-difluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



15

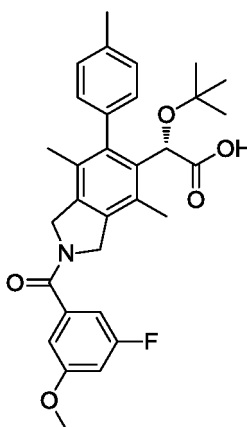
RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 7,52 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 7,09 (dd, $J = 8,0, 14,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,75 - 4,65 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,39 - 2,13 (m, 3H), 1,99 - 1,71 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 508 (M+1).

Ejemplo 121: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(5-fluoro-2-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



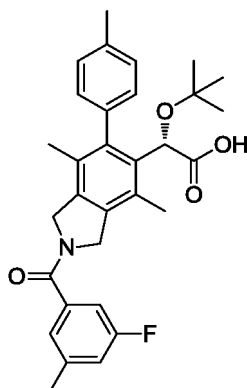
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,36 (td, $J = 5,7, 8,4$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,03 (m, 3H), 5,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 1,5H), 1,97 - 1,69 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 504 (M+1).

5 **Ejemplo 122:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 13,4$ Hz, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,38 - 2,17 (m, 3H), 1,96 - 1,75 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 520 (M+1).

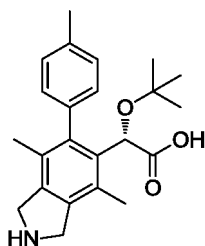
10 **Ejemplo 123:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluoro-5-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,02 (m, 3H), 5,04 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 6H), 2,38 - 2,16 (m, 3H), 1,97 - 1,74 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 504 (M+1).

15 **Ejemplo 124:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.

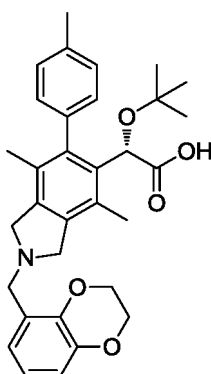
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 1.



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 368 (M+1).

5 **Ejemplo 125:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.*

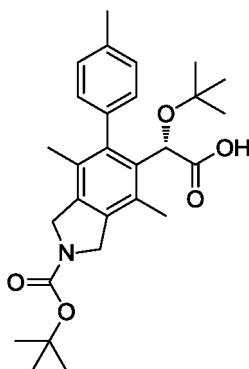
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 1.



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,03 - 6,84 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,00 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 4,48 - 4,19 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 516 (M+1).

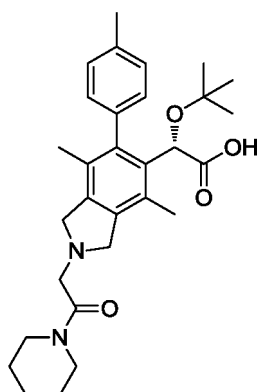
Ejemplo 126: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(terc-butoxicarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.*

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 48.

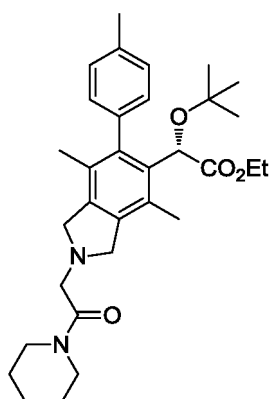


15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (s. a., 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,79 - 4,49 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 3,1$ Hz, 9H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN-) (m/z): 466 (M-1).

Ejemplo 127: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



Etapa 1: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il) acetato de (*S*)-metilo.

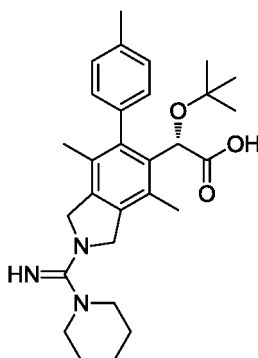


5 Una suspensión enfrida en hielo de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo (20 mg, 0,051 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con 2-cloro-1-(piperidin-1-il)etanona (9,81 mg, 0,061 mmol) y Et₃N (10,57 μ l, 0,076 mmol). Después de 18 h la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (31,5 mg, rendimiento del 120 %) en forma de un aceite de color marrón. CLEM (EN+) (*m/z*): 521,56 (M+1).

10 Etapa 2: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético.

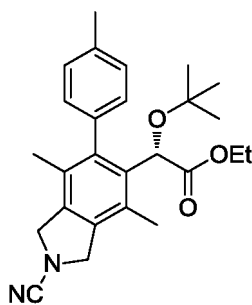
15 Una solución enfrida con hielo de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo en bruto (44,3 mg, 0,083 mmol) en THF (3 ml) y etanol (3 ml) se trató con LiOH 2 M (0,208 ml, 0,415 mmol) y se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 34,6 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (s. a., 1H), 5,17 (s, 1H), 5,02 - 4,68 (m, 4H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 - 2,16 (m, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,79 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (d, *J* = 3,1 Hz, 9H); CLEM (*m/z*) ES = 505 (M-1).

Ejemplo 128: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(imino (piperidin-1-il)metil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



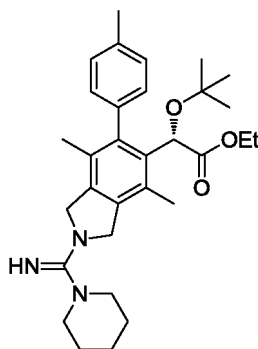
20

Etapa 1: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(2-ciano-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo



- 5 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo (30 mg, 0,076 mmol) y Et₃N (0,014 ml, 0,099 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con una solución de bromuro de cianógeno (9,24 mg, 0,087 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró a través de un filtro de PTFE Acrodisc y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (36,9 mg, rendimiento del 115 %) en forma de un aceite de color marrón. CLEM (*m/z*) EN+ = 443 (M+Na).

Etapa 2: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(2-(imino (piperidin-1-il)metil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo

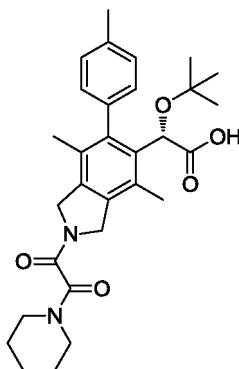


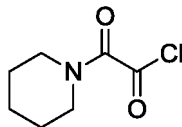
- 10 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-ciano-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-etilo (17,3 mg, 0,041 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con piperidina (0,3 ml) y se calentó a 60 °C. Después de 18 h, se añadieron piperidina adicional (400 ul) y piridina (20 ul) y se continuó agitando durante 6 h adicionales. Se añadieron piperidina adicional (400 ul) y Et₃N (0,014 ml, 0,099 mmol) y la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 70 °C.
- 15 Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. CLEM (*m/z*) EN+ = 506 (M+1).

Etapa 3: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(imino(piperidin-1-il)metil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético.

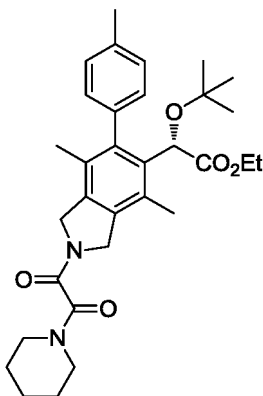
- 20 Una solución de (20 mg, 0,041 mmol) en THF (0,5 ml) y EtOH (0,5 ml) se trató con LiOH 2 M (205 ul) y se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (1,1 mg, 2,073 μmol, rendimiento del 3,91 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 14,7 Hz, 2H), 3,43 (s. a., 4H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,77 (s. a., 6H), 0,99 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 478 (M+1).

Ejemplo 129: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(imino(piperidin-1-il)metil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



Cloruro de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetilo

- 5 Una solución enfriada con hielo de ácido 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acético (70 mg, 0,445 mmol) en DCM (1,8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,058 ml, 0,668 mmol) y DMF (2 gotas). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (100,3 mg, 0,571 mmol, rendimiento del 128 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 6H); CLEM (*m/z*) EN+ = 172 (M+1, éster metílico).

Etapá 1: 2-(terc-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo

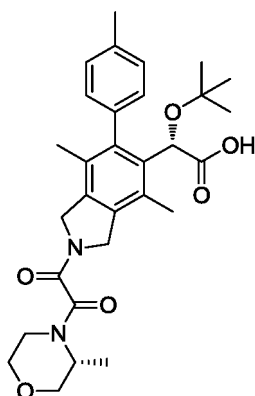
- 10 Una suspensión enfriada con hielo de cloruro de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetilo (17,76 mg, 0,101 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (40 mg, 0,101 mmol) en DCM (0,5 ml), Et₃N (0,014 ml, 0,101 mmol) y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (44,3 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color marrón. CLEM (*m/z*) EN+ = 1070 (2M+1).
- 15

Etapá 2: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(imino(piperidin-1-il)metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

- 20 Una solución enfriada con hielo de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (44,3 mg, 0,083 mmol) en THF (3 ml) y etanol (3 ml) se trató con LiOH 2 M (0,208 ml, 0,415 mmol) y se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 34,6 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (s. a., 1H), 5,17 (s, 1H), 5,02 - 4,68 (m, 4H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 - 2,16 (m, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,79 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (d, *J* = 3,1 Hz, 9H); CLEM (*m/z*) EN- = 505 (M-1).
- 25

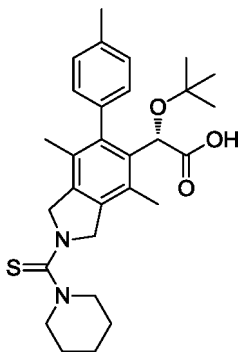
Ejemplo 130: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-((R)-3-metilmorfolino)-2-oxoacetil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 129.

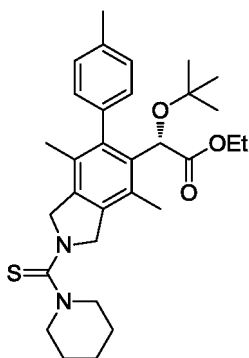


5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,97 - 4,75 (m, 4H), 4,52 (dt, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 0,5H), 4,25 - 4,15 (m, 0,5H), 4,03 - 3,94 (m, 0,5H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 0,5H), 3,73 - 3,48 (m, 3H), 3,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 0,5H), 3,28 - 3,18 (m, 0,5H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 9H). CLEM (EN-) (*m/z*): 521 (M-1).

Ejemplo 131: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonotioil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.*



Etapa 1. 2-(terc-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonotioil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo



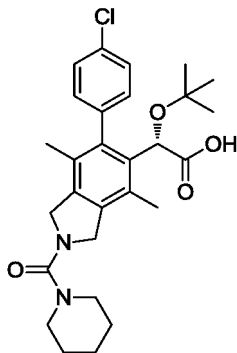
10 Una suspensión enfriada con hielo de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (18,92 mg, 0,106 mmol) en DCM (1 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (40 mg, 0,101 mmol) en DCM (1 ml). Después de 25 min, la mezcla de reacción se trató con piperidina (0,011 ml, 0,111 mmol) y se continuó agitando a 0 °C. Después de 1 h, se añadieron piperidina adicional (9 ul) y piridina (9 ul, 0,111 mmol) y se continuó agitando a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 18 h, se añadieron DCM adicional (0,5 ml) y piperidina (200 ul) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con DCM y se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (38,7 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de una espuma de color marrón. CLEM (*m/z*) EN+ = 523 (M+1).

20 Etapa 2. Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonotioil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético.

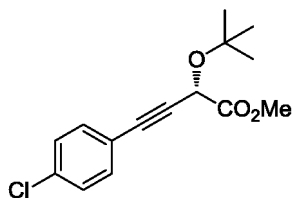
Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonotioil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo en bruto (38,7 mg, 0,074 mmol) en THF (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) se trató con LiOH 2 M (0,37 ml, 0,74 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo

se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (16,6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 31,9 %) en forma de un sólido de color beige rosado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,11 - 4,92 (m, 5H), 3,47 (s. a., 4H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,71 (s. a., 6H), 0,94 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 495 (M+1).

5 **Ejemplo 132:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*

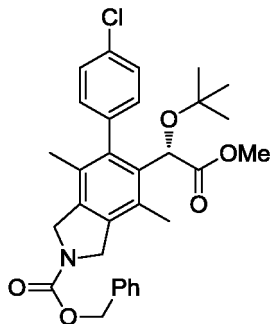


2-(terc-Butoxi)-4-(4-clorofenil)but-3-inoato de (S)-metilo



10 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la de la Etapa 6 en el Ejemplo 8 excepto por el uso de 1-cloro-4-yodobenceno en la Etapa 3. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 1: 5-(1-(terc-Btoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolina-2-carboxilato de (S)-bencilo

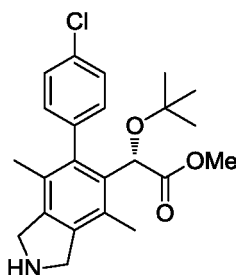


15 A un matraz secado en estufa en atmósfera de N₂ se le añadió BINAP racémico (18 mg, 0,029 mmol) y [Rh(cod)₂]BF₄ (11,5 mg, 0,029 mmol) en DCM seco (5 ml). Después de 5 min, se burbujeó H₂ gaseoso a través de la solución y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 1 h, se añadió una solución de 2-(terc-butoxi)-4-(4-clorofenil)but-3-inoato de (S)-metilo (80 mg, 0,285 mmol) en DCM (1 ml), seguida de la adición gota a gota de una solución de di(but-2-in-1-il)carbamato de bencilo (109 mg, 0,427mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla de reacción se cargó con di(but-2-in-1-il)carbamato de bencilo adicional (109 mg, 0,427mmol) en DCM (1 ml) y se continuó agitando. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 55,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,50 - 7,27 (m, 8H), 7,14 (ddd, *J* = 2,1, 3,7, 8,0 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,76 (dd, *J* = 10,0, 14,6 Hz, 4H), 3,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 558,4 (M+Na).

20

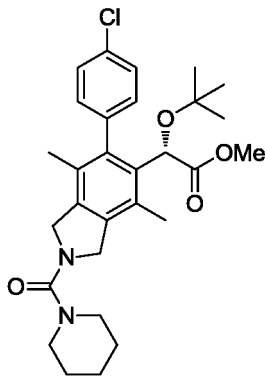
25

Etapa 2: 2-(terc-Butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il) acetato de (S)-metilo



5 Una solución de 5-(1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolina-2-carboxilato de (S)-bencilo (70 mg, 0,131 mmol) en MeOH (1,5 ml) se trató con Pd/C (14,0 mg, 0,131 mmol) y después se colocó en una atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 402,9 (M+H).

Etapa 3: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo.

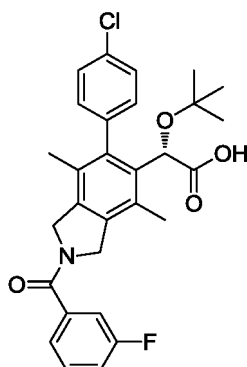


10 Una solución enfriada con hielo de fosgeno (al 20 % en tolueno) (0,079 ml, 0,149 mmol) se trató gota a gota con una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,050 mmol) en THF (1,25 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se redisolvió en THF (1,2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió piridina (4,23 µl, 0,052 mmol), seguida de piperidina (5,16 µl, 0,052 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 M, H₂O, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 78 %). CLEM (EN+) (*m/z*): 513,44 (M+H).

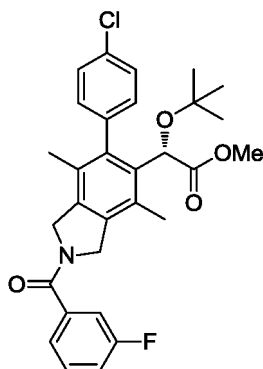
Etapa 4: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo.

20 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) se trató con LiOH 2 M (0,373 ml, 0,746 mmol) y se calentó a 70 °C. Después de 72 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (6,0 mg, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (s, 10 H) 1,64 (s. a., 6 H) 1,87 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,30 (s. a., 4 H) 4,69 (t, *J* = 14,38 Hz, 2 H) 4,75 - 4,88 (m, 2 H) 5,04 (s. a., 1H) 7,12 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H) 7,38 - 7,50 (m, 3 H). CLEM (EN+) (*m/z*): 499,44 (M+H).

Ejemplo 133: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.



Etapa 1: 2-(*tert*-Butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il) acetato de (*S*)-metilo



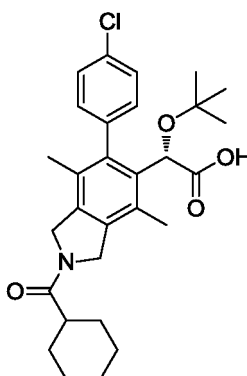
5 A una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (19,5 mg, 0,049 mmol) en EtOAc (0,5 ml) se le añadieron ácido 3-fluorobenzoico (13,60 mg, 0,097 mmol), trietilamina (0,020 ml, 0,146 mmol) y T3P (al 50 % en peso) (0,072 ml, 0,121 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (EtOAc al 0-40 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 51,1 %). CLEM (EN+) (*m/z*): 524,42 (M+H).

Etapa 2: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.

15 Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (13 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se trató con LiOH 2 M (0,125 ml, 0,25 mmol) y se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (7,5 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 30,3 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 - 7,29 (m, 5H), 7,23 - 6,98 (m, 3H), 5,05 (s. a., 1H), 5,05 - 4,64 (m, 4H), 2,36 - 2,13 (d, 3H), 1,94 - 1,74 (d, 3H), 1,00 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 510,41/512,39 (M+1).

Ejemplo 134: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

20 El compuesto título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 133.

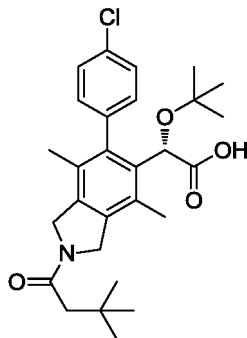


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,89-4,71 (m, 4H), 2,56 - 2,43

(m, 1H), 2,28 (d, 3H), 1,89 (d, 3H), 1,82 (d, 4H), 1,76 - 1,29 (m, 6H), 1,01 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 498,48/500,51 (M+1).

Ejemplo 135: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 133.

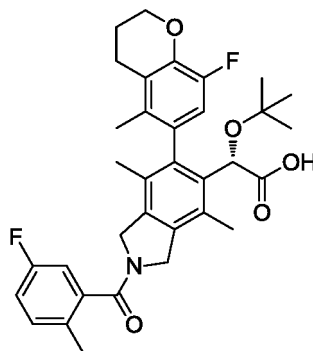


5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 - 7,39 (m, 3 H), 7,13 (s. a., 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,88 - 4,72 (m, 4 H), 2,36 - 2,30 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 1,13 (d, 9 H), 1,01 (s, 9 H) . CLEM (EN+) (*m/z*): 486,46/488,39 (M+1).

Ejemplo 136: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-2-(5-fluoro-2-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.*

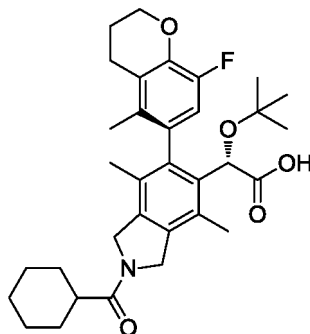
10 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 103.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 1H) (en CHCl₃), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,13-4,95 (m, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 5H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 578,47 (M+1)

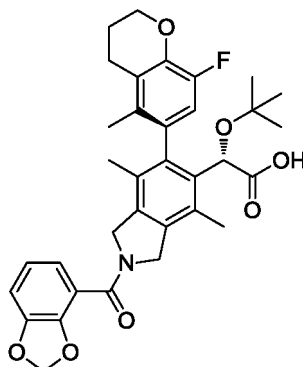
15 Los Ejemplos 137-162 se realizaron de una manera similar a la del Ejemplo 103.

Ejemplo 137: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(ciclohexanocarbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



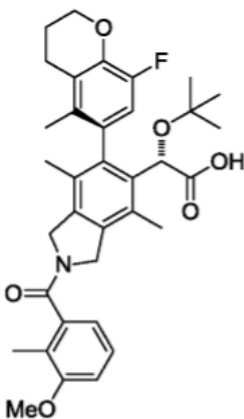
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,69 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,82 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,90-1,54 (m, 13H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (m, 9H); CLEM (EN+) (*m/z*): 552,62 (M+1)

Ejemplo 138: Ácido (S)-2-((M)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



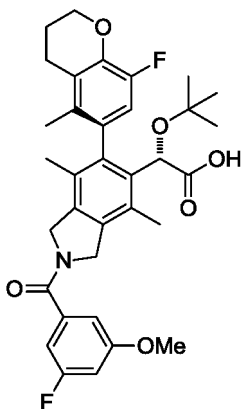
5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (mezcla de rotámeros) 7,04-6,87 (m, 3H), 6,67 (m, 1H) 6,04 (m, 2H), 5,09-4,95 (m, 3H), 4,85-4,71 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,36-2,14 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,11 (m, 9H); EN+EM: 590,47 (M+1)

Ejemplo 139: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-metoxi-2-metilbenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



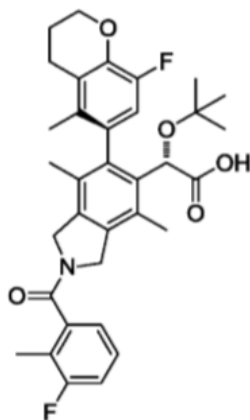
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,25 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,35-2,14 (m, 8H), 1,87-1,63 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 590,57 (M+1).

Ejemplo 140: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



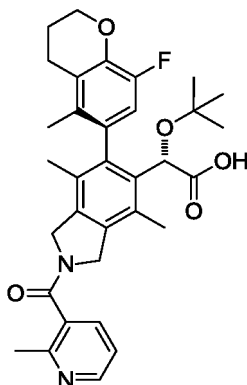
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 6,88 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 5,06-4,98 (m, 3H), 4,74 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 594,55 (M+1).

Ejemplo 141: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-2-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



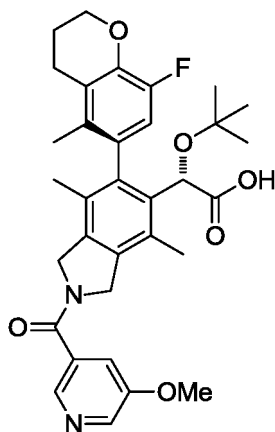
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,28 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,49 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,36-2,12 (m, 8H), 1,87-1,65 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,55 (M+1).

Ejemplo 142: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-metilnicotinoil)isoindolin-5-il)acético



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ mezcla de rotámeros: 8,91 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,27 (m, 5H), 1,76 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 561,55 (M+1).

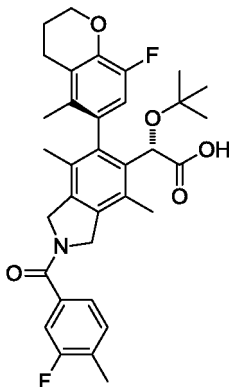
Ejemplo 143: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-metoxinicotinoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 8,51 (m, 2H), 7,54 (s. a., 1H), 6,68 (m, 1H), 5,07-4,99 (m, 3H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,13

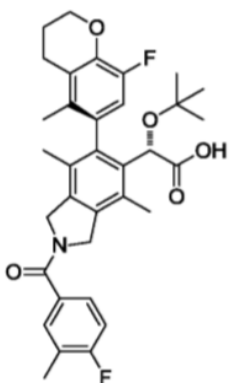
(m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 577,56 (M+1).

Ejemplo 144: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-2-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



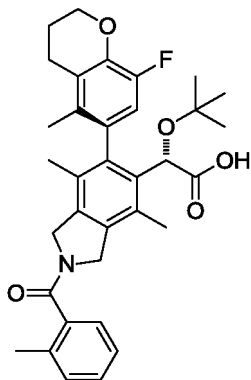
5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : mezcla de rotámeros 7,32-7,23 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,51 (M+1).

Ejemplo 145: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



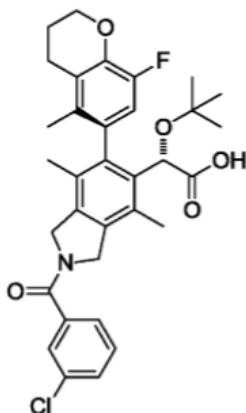
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : mezcla de rotámeros 7,45-7,39 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,35-2,12 (m, 8H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,50 (M+1).

15 **Ejemplo 146:** Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-metilbenzoil)isoindolin-5-il)acético



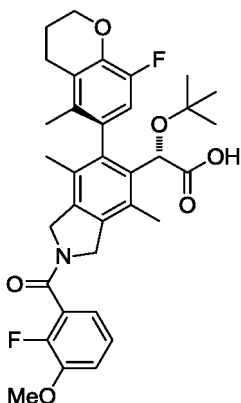
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : mezcla de rotámeros 7,36-7,27 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 5,06-5,00 (m, 3H), 4,49 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,39-2,12 (m, 8H), 1,87-1,63 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 560,53 (M+1).

Ejemplo 147: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-clorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



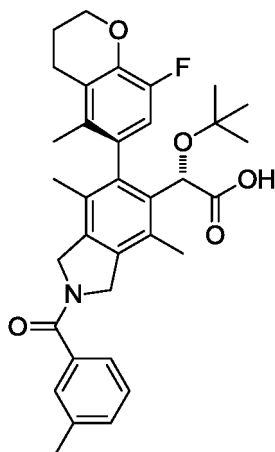
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,57 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,35-2,12 (m, 5H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 580,48 (M+1).

Ejemplo 148: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2-fluoro-3-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,20-6,99 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,67 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,35-2,12 (m, 5H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,55 (M+1).

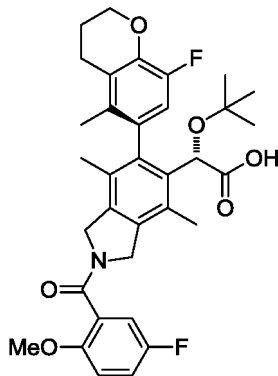
Ejemplo 149: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(3-metilbenzoil)isoindolin-5-il)acético



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,39-7,27 (m, 4H), 6,68 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 3H), 4,75 (m, 2H),

4,28 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,35-2,11 (m, 5H), 1,87-1,68 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 560,55 (M+1).

Ejemplo 150: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

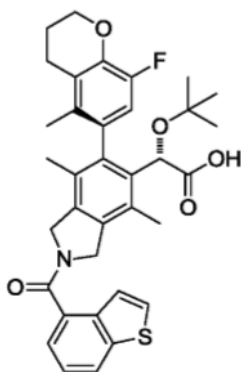


5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,12-7,07 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,34-2,12 (m, 5H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 594,55 (M+1).

Ejemplo 151: Ácido (S)-2-((M)-2-(benzo[b]tiofeno-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético

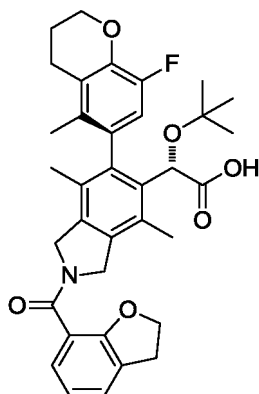
10



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,99 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 5,14-5,06 (m, 3H), 4,67-4,59 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 2,38-2,08 (m, 5H), 1,89-1,59 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 602,49 (M+1).

Ejemplo 152: (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-7-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

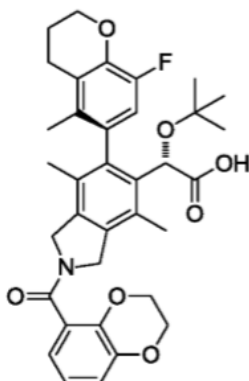
15



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 7,31-7,27 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,07-4,99 (m, 3H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,34-2,12 (m, 5H), 1,87-1,68 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 588,48 (M+1).

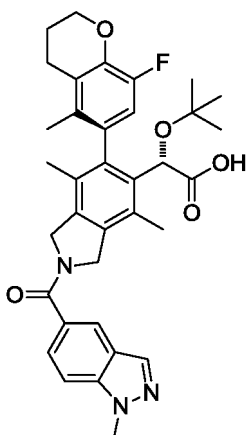
20

Ejemplo 153: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



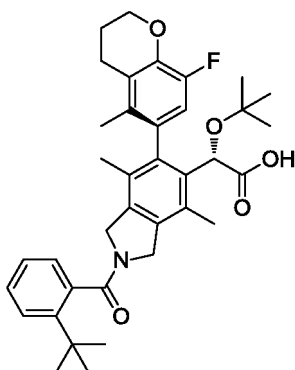
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 6,98-6,90 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 6H), 2,70 (m, 2H), 2,34-2,12 (m, 5H), 1,87-1,67 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 604,51 (M+1).

Ejemplo 154: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)isoindolin-5-il)acético



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: mezcla de rotámeros 8,09 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,08-5,05 (m, 3H), 4,81 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,37-2,12 (m, 5H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 600,5 (M+1).

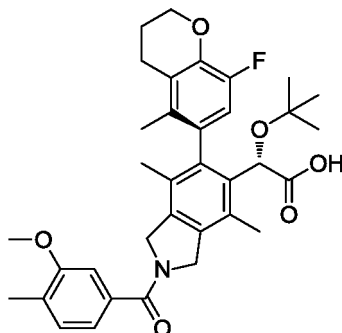
Ejemplo 155: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-(terc-butil)benzoil)-6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,59-7,11 (m, 4H), 6,66 (m, 1H), 5,10-4,34 (m, 5H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,37-2,07 (m, 6H), 1,91-1,21 (m, 17H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 602,48 (M+1).

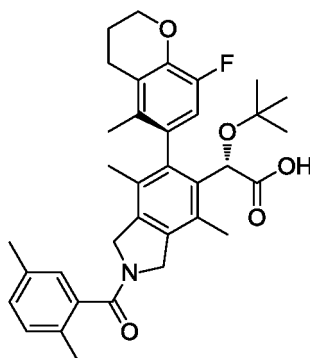
Ejemplo 156: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-metoxi-4-metilbenzoil)-4,7-

dimetilisoindolin-5-il)acético



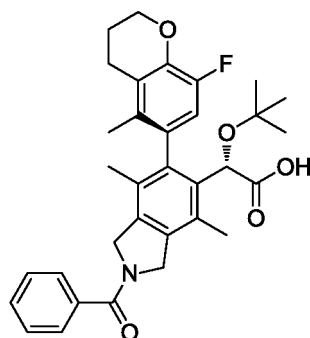
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,77 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,37-2,14 (m, 6 H), 2,10 (m, 2H), 1,90-1,63 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 590,40 (M+1); 1179,88 (2M+1).

Ejemplo 157: Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(2-(2,5-dimetilbenzoyl)-6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



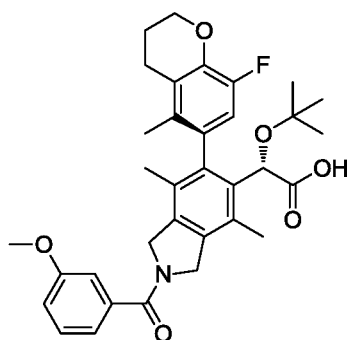
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,19-7,04 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,0-2,05 (m, 11H), 1,89-1,59 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 574,40 (M+1); 1147,97 (2M+1).

Ejemplo 158: Ácido (S)-2-(2-benzoyl-6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(tert-butoxi)acético



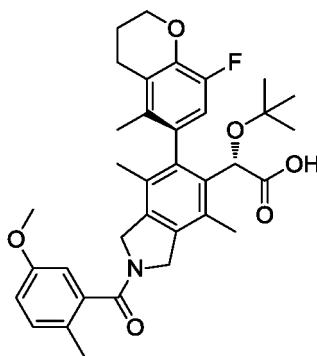
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 4,75 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,40-2,04 (m, 5H), 1,91-1,63 (m, 6H) 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 546,52 (M+1); 1091,89 (2M+1).

Ejemplo 159: Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-metoxibenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,36 (m, 1H), 7,17-6,95 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,38-2,01 (m, 5H), 1,88-1,59 (m, 6H) 1,10 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 576,54 (M+1); 1152,00 (2M+1).

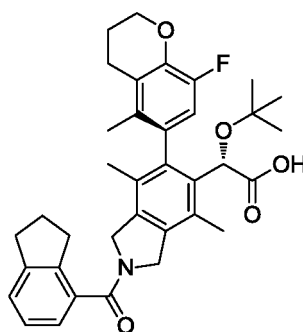
- 5 **Ejemplo 160:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-metoxi-2-metilbenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,20 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,03 (m, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,41-2,04 (m, 8H), 1,93-1,59 (m, 6H) 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 590,58 (M+1); 1180,00 (2M+1).

10

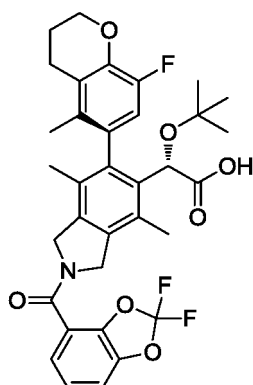
- Ejemplo 161:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonil)-6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,68 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,07 (s. a., 1H), 5,01 (d, $J = 15,7$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 3,07 - 2,88 (m, 4H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,35 (s, 1,5H), 2,21 - 2,04 (m, 5,5H), 1,91-1,79 (m, 4,5H), 1,65 (s, 1,5H), 1,19 - 1,07 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 586,59 (M+1).

15

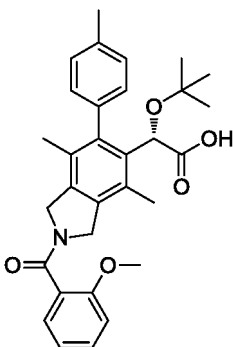
- Ejemplo 162:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,68 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,08 (s. a., 1H), 5,03 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 2,84 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,05 (m, 5H), 1,93 - 1,62 (m, 6H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 626,50 (M+1).

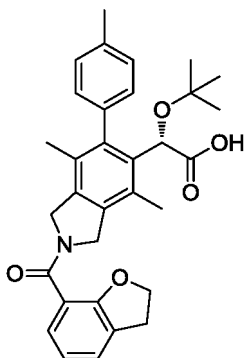
5 Los Ejemplos 163-167 se fabricaron de una manera similar a la del Ejemplo 105.

Ejemplo 163: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(2-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(*p* tolil)isoindolin-5-il)acético



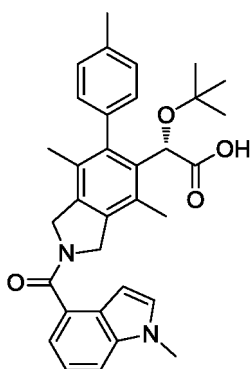
10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (td, $J = 1,9, 7,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 3H), 5,04 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,91 (s. a., 2H), 4,60 (s. a., 2H), 3,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), 2,38 - 2,10 (m, 3H), 1,97 - 1,68 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 502,52 (M+1).

Ejemplo 164: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzofuran-7-carbonil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



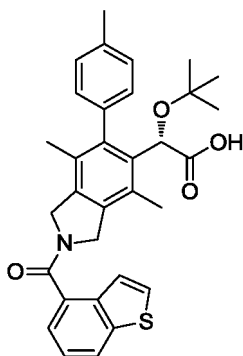
15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 4H), 7,09 (dd, $J = 7,7, 12,5$ Hz, 1H), 6,96 (dt, $J = 5,7, 7,5$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,91 (s. a., 2H), 4,77 (s. a., 2H), 4,66 (c, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,37 - 3,22 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,38 - 2,13 (m, 3H), 1,97 - 1,71 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 514,54 (M+1).

Ejemplo 165: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-indol-4-carbonil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



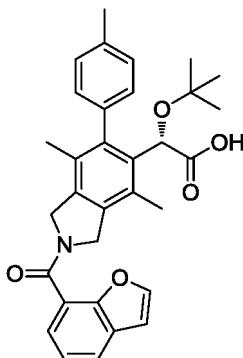
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 6H), 7,16-6,98 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 3H), 4,67 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,49 - 2,32 (m, 4,5H), 2,06 (s, 1,5H), 1,96 (s, 1,5H), 1,63 (s, 1,5H), 0,94 (s, 4,5H), 0,90 (s, 4,5H); CLEM (m/z) EN+ = 525,57 (M+1).

5 **Ejemplo 166:** *Ácido (S)-2-(2-(benzo[b]tiofeno-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 7,15 - 6,98 (m, 1H), 5,12 - 4,99 (m, 3H), 4,63 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 4,5H), 2,08 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,65 (s, 1,5H), 0,94 (s, 4,5H), 0,90 (s, 4,5H); CLEM (m/z) EN+ = 528,50 (M+1).

10 **Ejemplo 167:** *Ácido (S)-2-(2-(benzofuran-7-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*

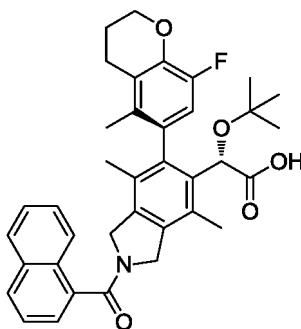


RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,87 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 5,12 - 4,98 (m, 3H), 4,75 - 4,63 (m, 2H), 2,49 - 2,33 (m, 4,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,96 (s, 1,5H), 1,66 (s, 1,5H), 0,93 (d, $J = 13,5$ Hz, 9H) CLEM (m/z) EN+ = 512,51 (M+1).

15

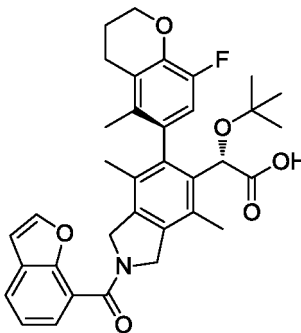
Los Ejemplos 168 - 200 se fabricaron de manera similar a la del Ejemplo 103.

Ejemplo 168: *Ácido (S)-2-((M)-2-(1-naftoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



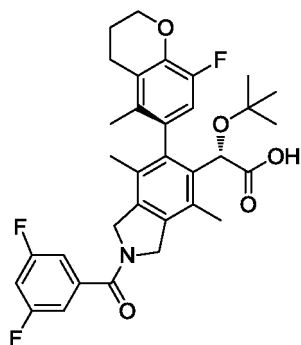
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,92 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 5,21-4,99 (m, 3H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,42-1,95 (m, 5H), 1,90-1,46 (m, 6H), 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 596,55 (M+1); 1192,95 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 169:** Ácido (S)-2-((M)-2-(benzofuran-7-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



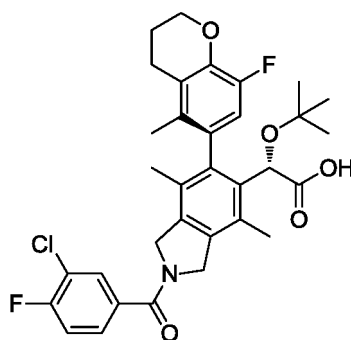
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,69 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,07 (m, 3H), 4,69 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,40-2,00 (m, 5H), 1,92-1,53 (m, 6H), 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 586,38 (M+1); 1172,50 (2M+1).

- Ejemplo 170:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,5-difluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



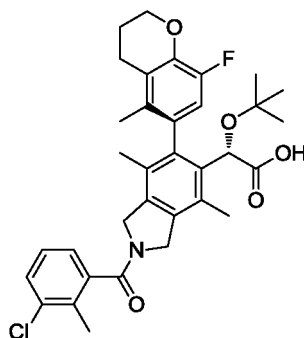
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,10 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 3H), 4,72 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,37-2,05 (m, 5H), 1,89-1,65 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 582,51 (M+1); 1163,80 (2M+1).

- Ejemplo 171:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-4-fluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,00 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,37-2,04 (m, 5H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 598,34 (M+1); 1197,48 (2M+1).

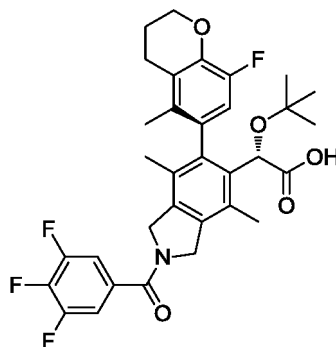
- 5 **Ejemplo 172:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-2-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,43 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,46 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,43-2,04 (m, 8H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 598,35 (M+1); 1189,84 (2M+1).

10

- Ejemplo 173:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(3,4,5-trifluorobenzoil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,25 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 3H), 4,74 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 5H), 1,89-1,65 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 600,52 (M+1).

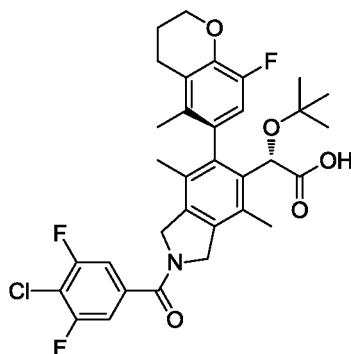
15

- Ejemplo 174:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,59 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,03 (m, 3H), 4,74 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 5H), 1,90-1,62 (m, 6H), 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 564,53 (M+1); 1127,26 (2M+1).

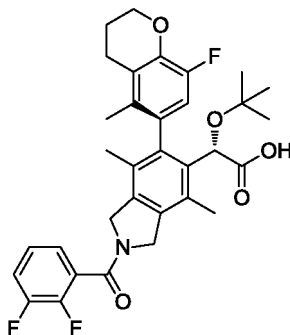
20

- Ejemplo 175:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4-cloro-3,5-difluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



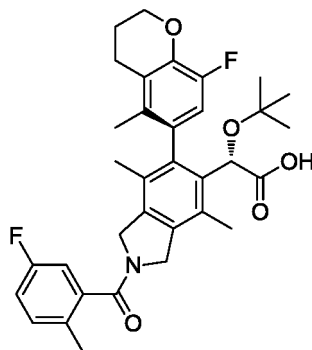
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,22 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,03 (m, 3H), 4,72 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,05 (m, 5H), 1,90-1,66 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 616,31 (M+1).

5 **Ejemplo 176:** Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-((M)-2-(2,3-difluorobenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-4,7-dimetilisoindolin-5-yl)acético



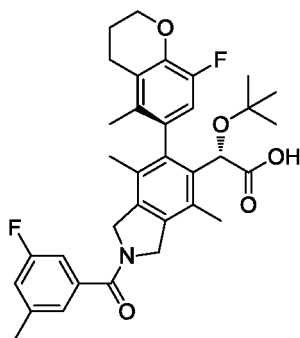
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,23 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,66 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,39-2,03 (m, 5H), 1,90-1,63 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 582,35 (M+1); 1163,74 (2M+1).

10 **Ejemplo 177:** Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-((M)-2-(5-fluoro-2-metilbenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-4,7-dimetilisoindolin-5-yl)acético



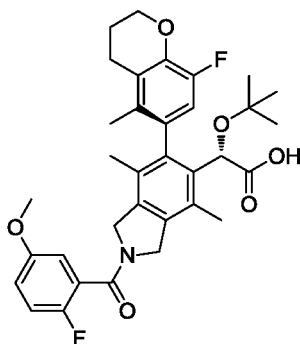
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 8H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,38 (M+1); 1156,42 (2M+1).

15 **Ejemplo 178:** Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-5-metilbenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-4,7-dimetilisoindolin-5-yl)acético



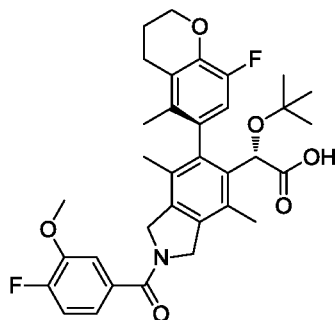
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,15 (m, 1H), 7,10-6,93 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45-2,04 (m, 8H), 1,91-1,63 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,45 (M+1); 1155,76 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 179:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



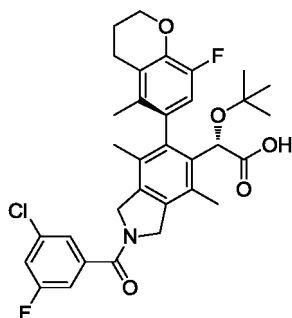
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,08 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,68 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,03 (m, 5H), 1,91-1,63 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,49 (M+1); 1187,73 (2M+1).

- Ejemplo 180:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4-fluoro-3-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



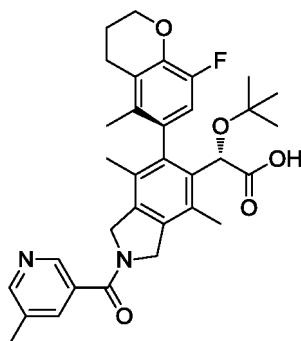
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,75 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,38-2,02 (m, 5H), 1,92-1,64 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,48 (M+1); 1178,78 (2M+1).

- Ejemplo 181:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-5-fluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



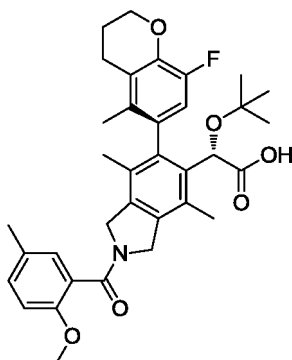
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,36 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,37-2,04 (m, 5H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 598,35 (M+1); 1197,65 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 182:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(S-metilnicotinoil)isoindolin-5-il)acético



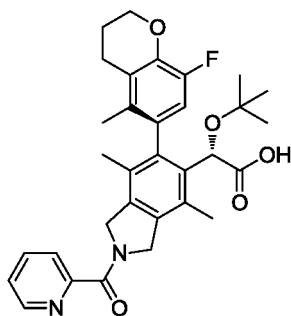
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 8,92 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 4,81 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 5H), 2,39-2,04 (m, 5H), 1,92-1,64 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 561,37 (M+1); 1121,84 (2M+1).

- Ejemplo 183:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-metoxi-5-metilbenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



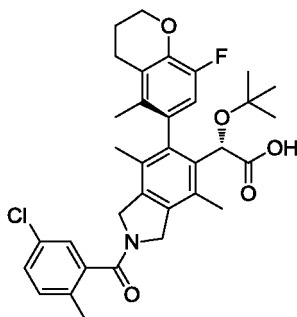
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,00 (m, 3H), 4,59 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 8H), 1,91-1,60 (m, 6H), 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 590,40 (M+1); 1179,86 (2M+1).

- Ejemplo 184:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-picolinoilisoindolin-5-il)acético



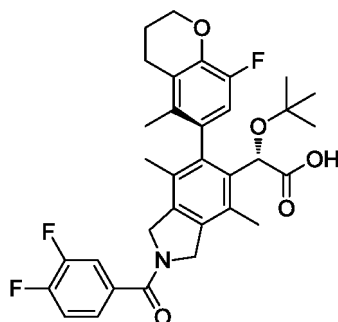
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 8,69 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,15 (m, 5H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,05 (m, 5H), 1,89-1,70 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 547,34 (M+1); 1116,34 (2M+23).

- 5 **Ejemplo 185:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,26 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,00 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,39-2,04 (m, 8H), 1,91-1,60 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,34 (M+1); 1187,87 (2M+1).

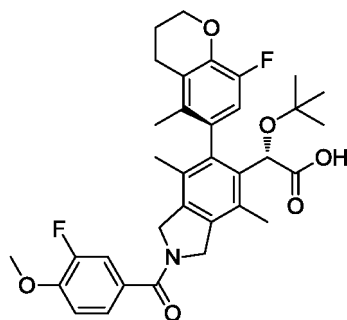
- 10 **Ejemplo 186:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,4-difluorobenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



- 15 **Ejemplo 187:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

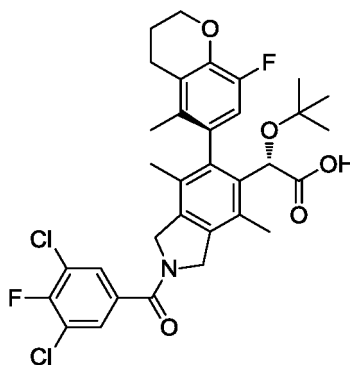
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,49-7,20 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,74 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 5H), 1,91-1,64 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 582,35 (M+1); 1185,63 (2M+23).

Ejemplo 187: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



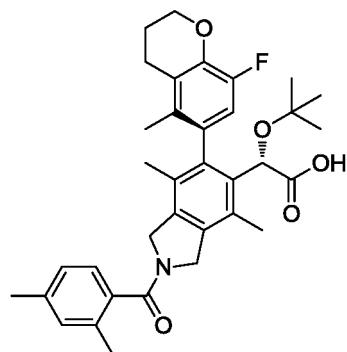
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,37 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,78 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 5H), 1,88-1,65 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,39 (M+1), 1187,75 (M+23).

- 5 **Ejemplo 188:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,5-dicloro-4-fluorobenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



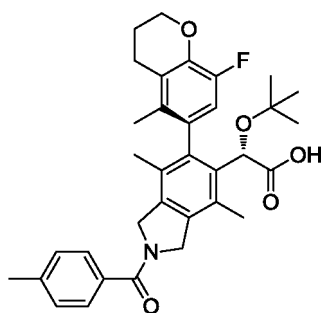
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,55 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,04 (m, 5H), 1,89-1,66 (m, 6H) 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 632,33 (M+1).

- 10 **Ejemplo 189:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2,4-dimetilbenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



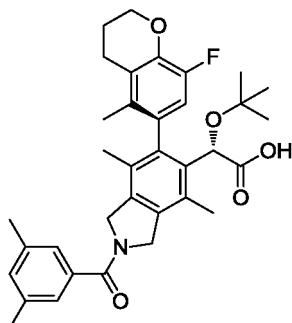
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,71-2,05 (m, 13H), 1,90-1,58 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 574,58 (M+1), 1147,92 (2M+1).

- 15 **Ejemplo 190:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(4-metilbenzoyl)isoindolin-5-il)acético*



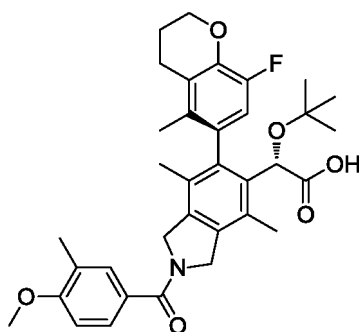
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,48 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,75 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,46-2,04 (m, 8H), 1,88-1,62 (m, 6H) 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 560,35 (M+1), 1119,78 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 191:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-2-(3,5-dimetilbenzoi)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



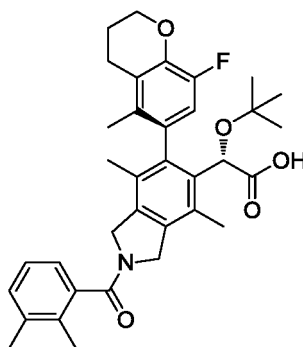
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,15 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,40-2,05 (m, 11H), 1,89-1,62 (m, 6H) 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 574,38 (M+1), 1148,62 (2M+1).

- 10 **Ejemplo 192:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-metoxi-3-metilbenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



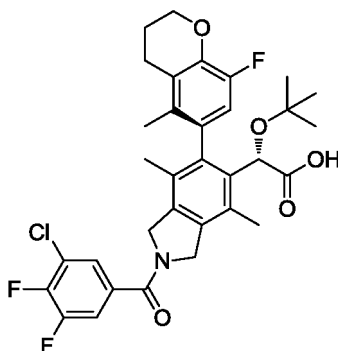
- 15 **Ejemplo 193:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-2-(2,3-dimetilbenzoi)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,42 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,79 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 8H), 1,89-1,64 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 590,53 (M+1), 1179,89 (2M+1).



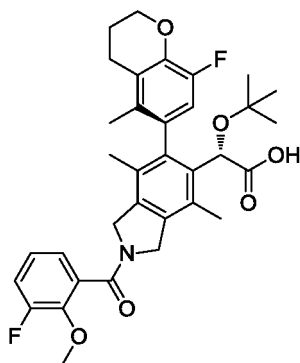
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,23-7,09 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,47 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 11H), 1,90-1,58 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 574,54 (M+1), 1147,86 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 194:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-4,5-difluorobenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



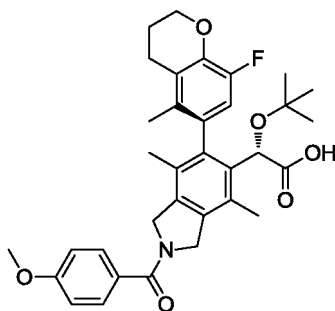
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,48-7,31 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 5H), 1,88-1,65 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 616,46 (M+1).

- 10 **Ejemplo 195:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-2-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



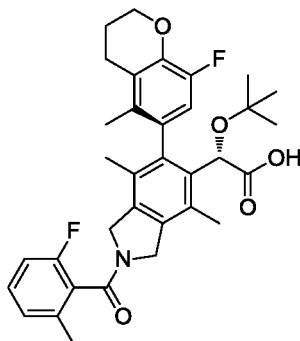
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,22-7,06 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,10-4,93 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,37-2,04 (m, 5H), 1,89-1,60 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 594,60 (M+1), 1187,90 (2M+1).

- 15 **Ejemplo 196:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-metoxibenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,57 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 5,03 (m, 3H), 4,79 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,37-2,05 (m, 5H), 1,89-1,64 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 576,34 (M+1), 1152,61 (2M+1).

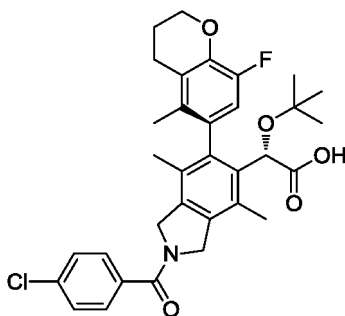
- 5 **Ejemplo 197:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-fluoro-6-metilbenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,29 (m, 1H), 7,11-6,94 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,63 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,40-2,05 (m, 8H), 1,90-1,60 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 578,36 (M+1), 1155,65 (2M+1).

10

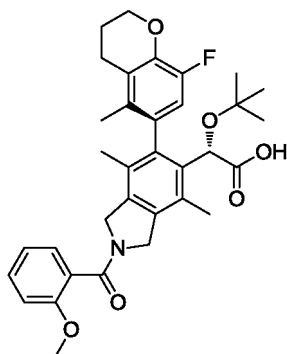
- Ejemplo 198:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4-clorobenzoi)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,72 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 5H), 1,89-1,63 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 580,32 (M+1).

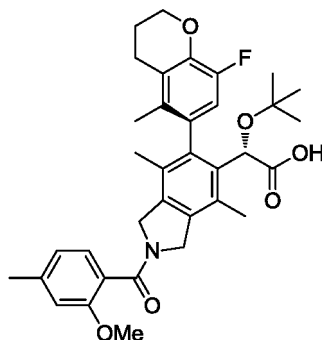
15

- Ejemplo 199:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metoxibenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,57 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,05 (m, 5H), 1,90-1,58 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 576,36 (M+1), 1173,75 (2M+23).

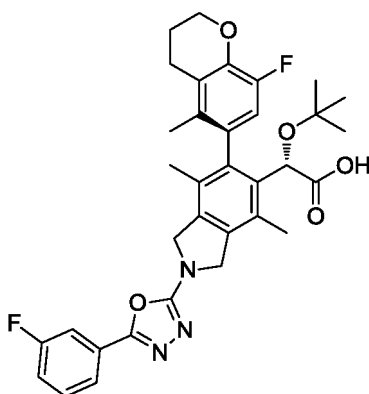
- 5 **Ejemplo 200:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-metoxi-4-metilbenzoil)-4,7-dimetilisoinolin-5-il)acético*



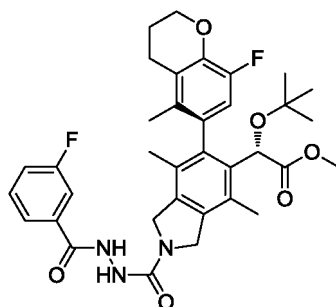
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,20 (m, 1H), 6,89-6,74 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,59 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,45-2,02 (m, 8H), 1,90-1,59 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM EN+ (m/z): 590,52 (M+1); 1179,82 (2M+1).

10

- Ejemplo 201:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetilisoinolin-5-il)acético*

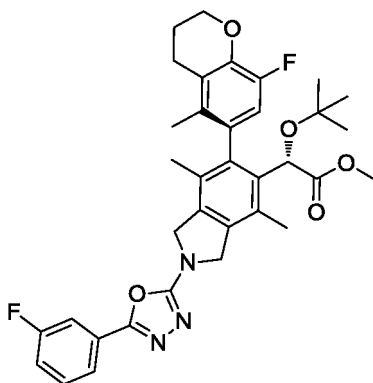


- 15 Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-(3-fluorobenzoil)hidrazinacarbonil)-4,7-dimetilisoinolin-5-il)acetato de (S)-metilo



Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (20 mg, 0,044 mmol) en 2 ml de THF se añadió gota a gota a fosgeno (0,058 ml, 0,110 mmol) en 1 ml de THF a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se concentró hasta un aceite de color marrón y se volvió a disolver en 2 ml de THF. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió piridina (3,91 ml, 0,048 mmol) gota a gota seguida de una solución de 3-fluorobenzohidrazida (33,8 mg, 0,220 mmol) disuelta en 2 ml de THF. La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró para dejar un aceite de color marrón. El aceite se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El aceite se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 34,4 %). CLEM (EN+) (*m/z*): 636,41 (M+1).

Etapa 2: 2-(*tert*-Butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo



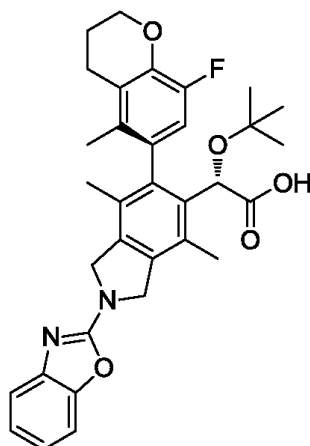
Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-(3-fluorobenzoi)hidrazinacarbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (9,6 mg, 0,015 mmol) y reactivo de Burgess (10,80 mg, 0,045 mmol) en 2 ml de DCM se calentó en un vial de microondas cerrado herméticamente a 70 °C durante 30 minutos. La solución se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura (9,33 mg). CLEM (EN+) (*m/z*): 618,53 (M+1).

Etapa 3: Ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

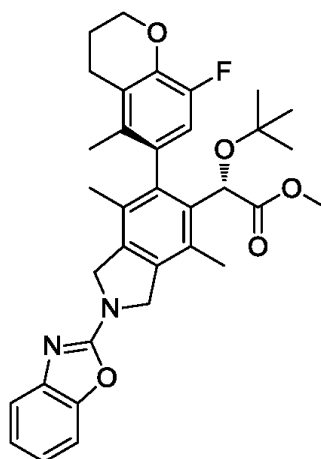
A una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (9,33 mg, 0,015 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió LiOH (0,227 ml, 0,227 mmol). La solución se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. El MP permanece mediante análisis por CLEM, se añadieron otros 10 eq de LiOH y se calentaron a 80 °C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se retiró el disolvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,8 mg, 2,98 μmol, rendimiento del 19,74 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,96 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 604,39 (M+1).

Ejemplo 202: Ácido (*S*)-2-((*M*)-2-(benzo[d]oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acético



Etapa 1: 2-((M)-2-(Benzo[d]oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo.

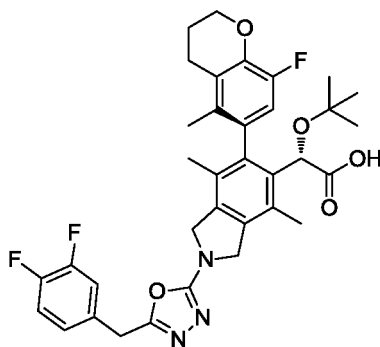


- 5 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (10 mg, 0,022 mmol), 2-clorobenzo[d]oxazol (5,01 μ l, 0,044 mmol) y K_2CO_3 (6,07 mg, 0,044 mmol) en 2 ml de DMF se calentó en un vial de microondas cerrado herméticamente durante 30 minutos a 150 °C. La solución se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10 mg). CLEM (EN+) (m/z): 573,42

Etapa 2 Ácido (S)-2-((M)-2-(benzo[d]oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético.

- A una solución de 2-((M)-2-(benzo[d]oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (10 mg, 0,017 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió LiOH (0,262 ml, 0,262 mmol). La
- 15 solución se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. El MP permanece mediante análisis por CLEM, se añadieron otros 10 eq de LiOH y se calentaron a 80 °C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se retiró el disolvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,5 mg, 4,48 μ mol, rendimiento del 25,6 %).
- 20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla de rotámeros) 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,06 (m, 5H), 4,26 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 559,36 (M+1); 581,37 (M+23).

Ejemplo 203: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(5-(3,4-difluorobencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

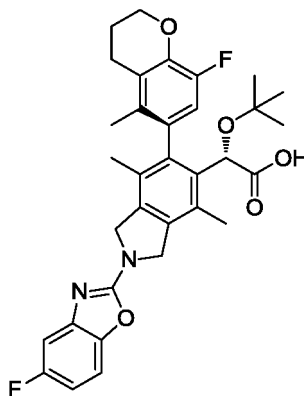


El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 201.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,20-7,01 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,82 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 4,07 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 6H) 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 636,54 (M+1), 658,54 (M+23).

5

Ejemplo 204: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

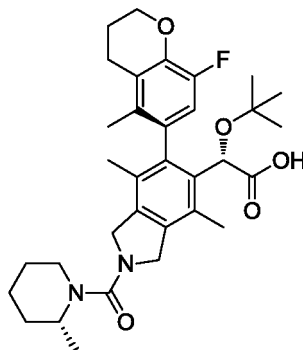


El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 202.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,21 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,13-4,93 (m, 5H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 577,34 (M+1); 600,42 (2M+1).

Ejemplo 205: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-((M)-2-metilpiperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético

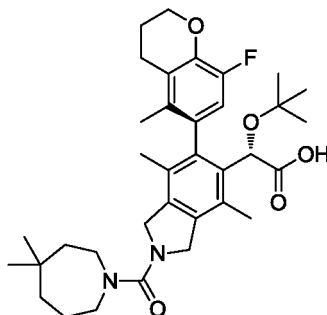
15 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,74 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,26 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,88-1,46 (m, 9H), 1,30-1,07 (m, 16H). CLEM (EN+) (m/z): 667,43 (M+1); 1134,06 (2M+1).

20 **Ejemplo 206:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4,4-dimetilazepano-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

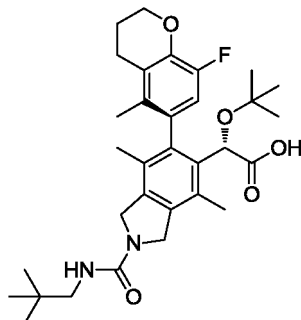
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,75 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,32-2,04 (m, 5H), 1,90-1,70 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,11 (m, 9H), 0,96 (m, 6H). CLEM (EN+) (m/z): 595,46 (M+1); 1189,97 (2M+1).

Ejemplo 207: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(neopentilcarbamoil)isoindolin-5-il)acético

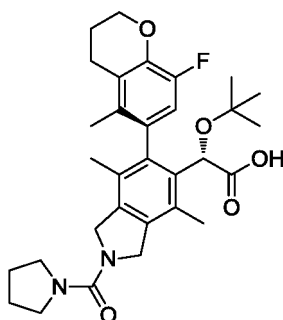
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,69 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,12 (m, 9H), 0,94 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 555,41 (M+1); 1109,97 (2M+1).

Ejemplo 208: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(pirrolidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético

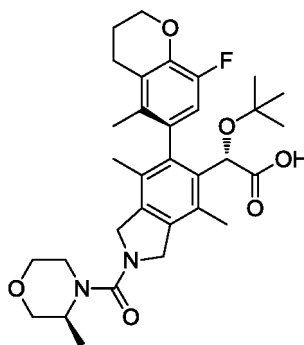
15 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,68 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,77 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 10H), 1,11 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 539,37 (M+1); 1077,80 (2M+1).

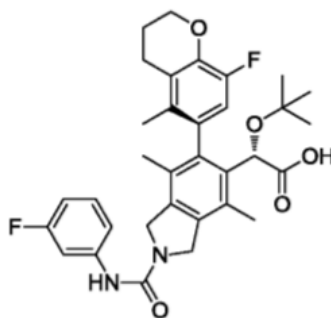
20 **Ejemplo 209:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)isoindolin-5-il)acético

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.

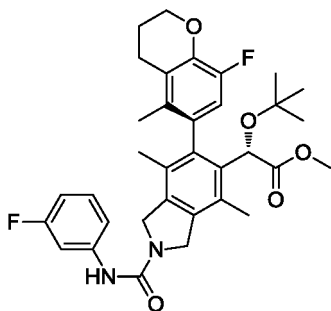


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,76 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 3,93-3,56 (m, 5H), 3,38 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 569,38 (M+1); 1137,83 (2M+1).

- 5 **Ejemplo 210:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



Etapa 1: 2-(terc-Butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo



- 10 A una solución de fosgeno (0,464 ml, 0,878 mmol) en 2 ml de THF a 0 °C se le añadió una solución de 3-fluoroanilina (0,042 ml, 0,439 mmol) en 3 ml de THF gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se retiró el disolvente. El aceite se disolvió de nuevo en 2 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (40 mg, 0,088 mmol) en 3 ml de THF se añadió gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se retiró el disolvente. El aceite de color púrpura se disolvió en EtOAc se lavó con HCl 1 M, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente. El aceite se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,9 mg). CLEM (EN+) (m/z): 593,43 (M+1); 1185,77 (2M+1).

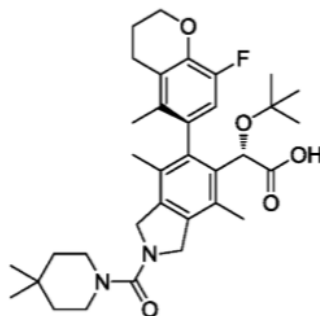
- 20 Etapa 2: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

- 25 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (6,9 mg, 0,012 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió LiOH (0,175 ml, 0,175 mmol). La solución se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. La solución se concentró y se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se retiró el disolvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,2 mg, 2,074 μmol , rendimiento del 17,81 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7,45 (m, 1H), 7,30-7,09 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,81 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 6H) 1,13 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 579,55 (M+1), 1180,53 (2M+23).

5 **Ejemplo 211:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

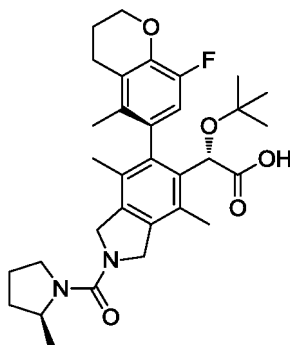
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6,66 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,75 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,42 (m, 4H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (s, 6H). CLEM (EN+) (m/z): 581,59 (M+1); 1161,98 (2M+1).

Ejemplo 212: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*

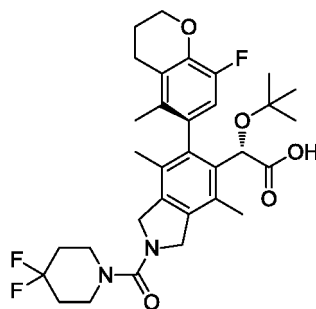
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,59-3,39 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,98-1,71 (m, 8H), 1,49 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), 1,12 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 553,41 (M+1); 1105,94 (2M+1).

Ejemplo 213: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

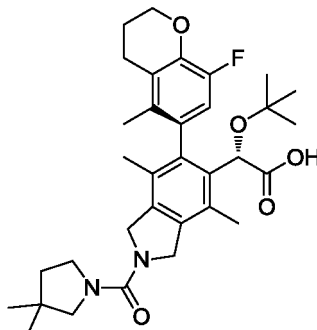
20 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6,66 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 6H), 1,85 (3, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 589,42 (M+1); 1177,87 (2M+1).

Ejemplo 214: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*

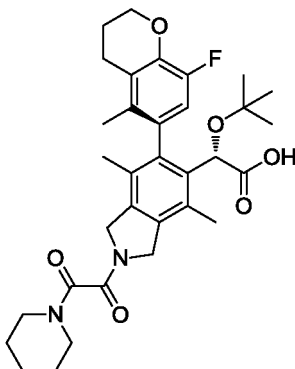
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,67 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,77 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 8H), 1,11 (m, 15H). CLEM (EN+) (m/z): 567,60 (M+1); 1134,06 (2M+1).

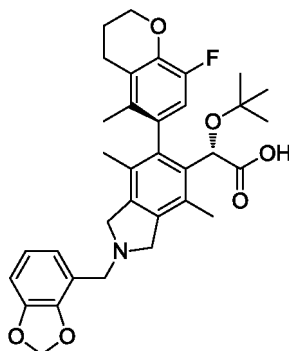
Ejemplo 215: *Ácido ((S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetil)isoindolin-5-il)acético*

- 10 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 129 excepto por el uso de 2-(terc-butoxi) 2-(6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo en la etapa 1.



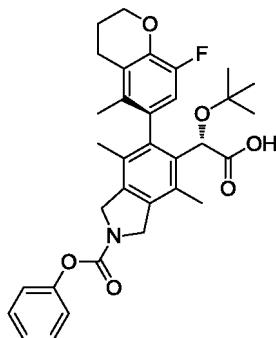
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6,69 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,74-1,59 (br m, 9H), 1,14 (m, 9H); CLEM (EN+) (m/z): 525,52

Ejemplo 216: *Ácido (S)-2-((M)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



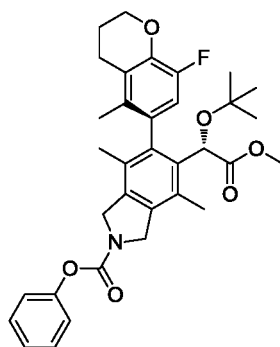
- 20 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 8.
 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,94-6,87 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,05-4,90 (m, 3H), 4,53-4,08 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,37-2,01 (m, 5H), 1,75 (m, 6H), 1,10 (s, 9H); CLEM (EN+) (m/z): 576. 4 (M+1).

Ejemplo 217: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(fenoxicarbonil)isoindolin-*

5-*il*)acético

Etapa 1

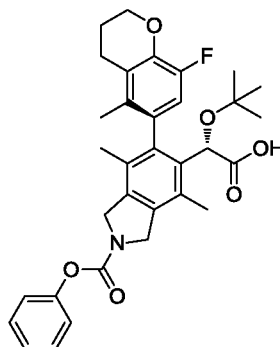
5 5-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolina-2-carboxilato de fenilo



10 A una solución de clorocarbonato de fenilo (0,022 ml, 0,176 mmol) en 2 ml de THF a 0 °C se le añadió una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-metilo (40 mg, 0,088 mmol) en 2 ml de THF. La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde (50,5 mg). CLEM (EN+) (*m/z*): 598,42 (M+23).

Etapa 2

Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(fenoxicarbonil)isoindolin-5-il)acético



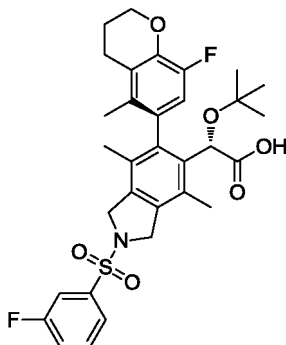
15 A una solución de 5-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolina-2-carboxilato de (M)-fenilo (50,5 mg, 0,088 mmol) en 6 ml de dioxano se le añadió LiOH (1,316 ml, 1,316 mmol). La solución se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. El MP permanece mediante análisis por CLEM, se añadieron otros 10 eq de LiOH y se calentaron a 80 °C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se retiró el disolvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (5,5 mg, 9,79 μmol, rendimiento del 11,16 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,69 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,97-4,76 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 6H), 1,14 (m, 9H). CLEM (EN+)

(*m/z*): 562,33 (M+1); 1145,74 (2M+23).

Ejemplo 218: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

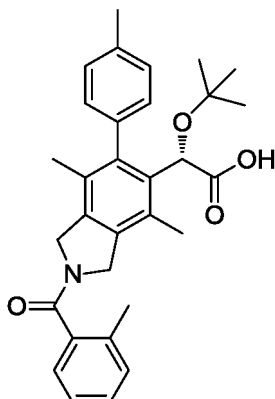
- 5 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 5 excepto porque se usó 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo en la etapa 1.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,63 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 6H), 1,10 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 600,49 (M+1).

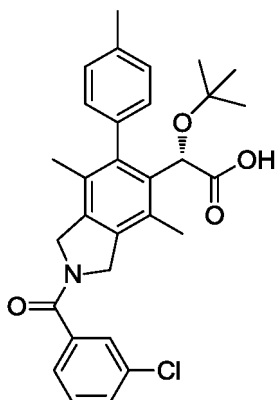
- 10 Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera usando los procedimientos esbozados anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 219: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-metilbenzoil)-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



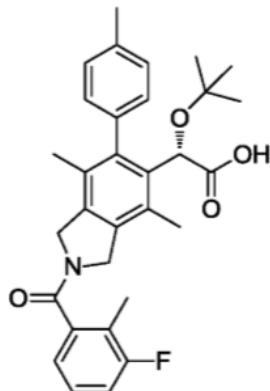
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,02-7,13 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99-5,10 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,40 (d, 3H), 2,34 (s, 1,5H), 2,13 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,76 (s, 1,5H), 1,00 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 486,48 (M+1), 508,40 (M+23), 971,69 (2M+1), 993,71 (2M+23).

Ejemplo 220: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-clorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s. a., 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,01 - 7,12 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,72 (d, 2H), 2,42 (d, 3H), 2,32 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 1,95 (s, 1,5H), 1,80 (s, 1,5H), 0,99 (d, $J = 8,53$ Hz, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 506,50 (M+1), 528,45 (M+23), 1011,75 (2M+1), 1033,69 (2M+23).

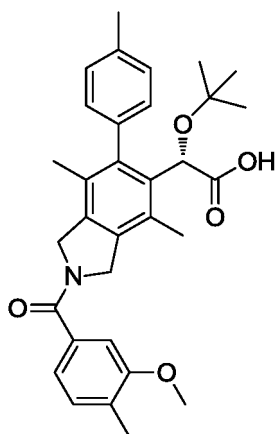
Ejemplo 221: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluoro-2-metilbenzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (s. a., 1H), 7,25 (s. a., 4H), 7,04-7,15 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,97-5,11 (m, 2H), 4,46-4,56 (m, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,25-2,37 (m, 4,5H), 2,14 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,78 (s, 1,5H), 1,00-1,03 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 504,45 (M+1), 526,47 (M+23), 1007,75 (2M+1), 1029,72 (2M+23).

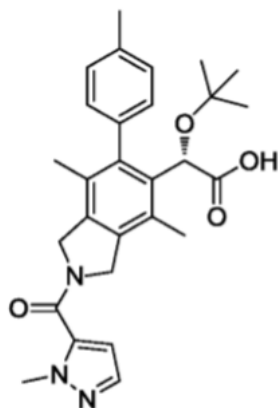
Ejemplo 222: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxi-4-metilbenzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 6,97-7,11 (m, 3H), 5,15 (s, 1H), 4,89-5,10 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 3,87 (d, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,31 (s, 1,5H), 2,27 (d, 3H), 2,14 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,78 (s, 1,5H), 0,98 (d, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 516,49 (M+1), 538,52 (M+23), 1031,81 (2M+1).

Ejemplo 223: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

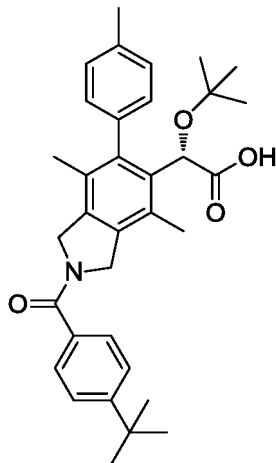


15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,19 (s, 1H),

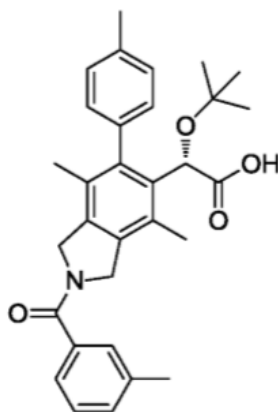
4,86-5,12 (m, 4H), 4,09-4,19 (m, 3H), 2,39-2,52 (m, 3H), 2,34 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5 H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 0,94-1,10 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 476,45 (M+1), 973,94 (2M+23).

Ejemplo 224: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-(terc-butil) benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



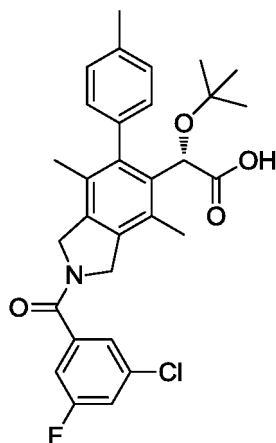
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,61 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,82 (d, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,34 (s, 1,5H), 2,19 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,83 (s, 1,5H), 1,38 (d, 9 H), 1,00 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 528,52 (M+1), 1055,74 (2M+1), 1077,86 (2M+23).

Ejemplo 225: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(3-metilbenzoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



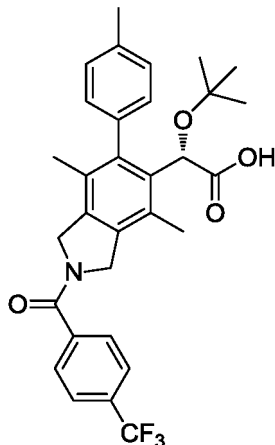
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,47 (m, 4H), 7,21 - 7,32 (m, 3H), 7,08 (dd, H), 5,18 (s, 1H), 4,91-5,13 (m, 2H), 4,75 (d, 2H), 2,38-2,50 (m, 6H), 2,34 (s, 1,5H), 2,17 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,80 (s, 1,5H), 1,01 (d, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 486,50 (M+1), 508,51 (M+23), 971,67 (2M+1), 993,73 (2M+23).

Ejemplo 226: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-cloro-5-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s. a., 2H), 7,16 - 7,34 (m, 4H), 6,99 - 7,16 (m, 1H), 5,18 (s. a., 1H), 4,90 - 5,13 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,39 - 2,62 (m, 3H), 1,5H), 2,20 (s. a., 1,5H), 1,97 (s. a., 1,5H), 1,83 (s. a., 1,5H), 1,01 (d, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 524,39 (M+1), 546,33 (M+23), 1046,69 (2M+1), 1069,35 (2M+23).

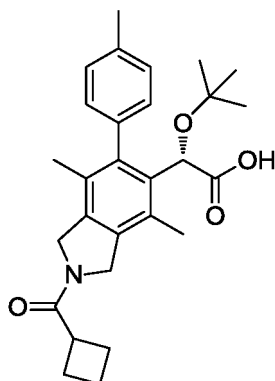
Ejemplo 227: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((p-tolil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)isoindolin-5-il-6-4,7-dimetil)acético*



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,90 (m, 4H), 7,18 - 7,32 (m, 3 H), 7,06 (d, 1H), 5,18 (s. a., 1 H), 4,90-5,14 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,44 (d, 3H), 2,35 (s. a., 1,5H), 2,17 (s. a., 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,81 (s, 1,5H), 1,01 (d, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 540,44 (M+1), 562,39 (M+23), 1079,60 (2M+1).

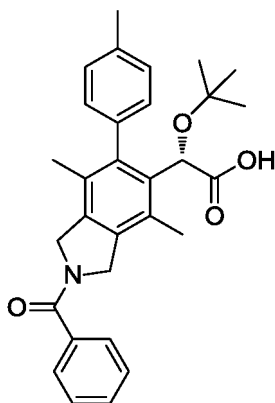
Ejemplo 228: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclobutanocarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,09 (s. a., 1H), 5,19 (d, 1H), 4,65-4,88 (m, 4H), 3,31 - 3,43 (m, 1H), 2,39-2,53 (m, 6H), 2,22-2,35 (m, 5H), 2,2-2,12 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 4H), 1,02 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 450,55 (M+1), 472,56 (M+23), 899,84 (2M+1), 921,82 (2M+23).

Ejemplo 229: *Ácido (S)-2-(2-benzoil-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*

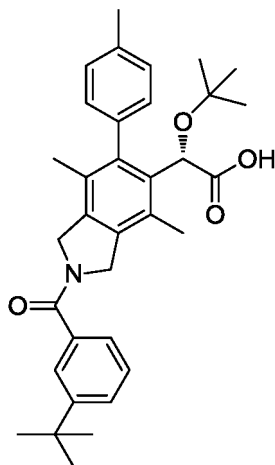


15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 3 H), 7,38 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,08 (dd, $J = 19,70, 7,15$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,92 - 5,14 (m, 2 H), 4,92 - 5,14 (m, 2 H), 4,76 (d, $J = 13,30$ Hz, 2 H),

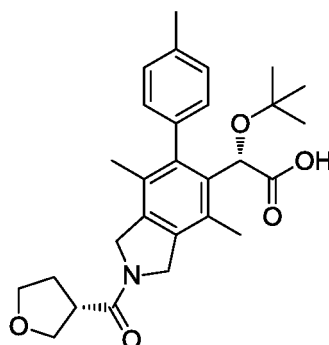
2,44 (d, $J = 6,27$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 1,5 H), 2,17 (s, 1,5 H), 1,98 (s, 1,5 H), 1,80 (s, 1,5 H), 1,00 (s, 9 H). CLEM (EN+) (m/z): 472,55 (M+1), 943,92 (2M+1), 965,62 (2M+23).

Ejemplo 230: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-(terc-butil)benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,62 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,04 (s. a., 1H), 5,15 (s, 1H), 4,91-5,12 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,41 (d, 3H), 2,32 (s, 1,5H), 2,13 (s, 1,5H), 1,95 (s, 1,5H), 1,77 (s, 1,5H), 1,35 (d, 9H), 0,98 (d, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 528,61 (M+1), 550,55 (M+23), 1055,95 (2M+1), 1078,00 (2M+23).

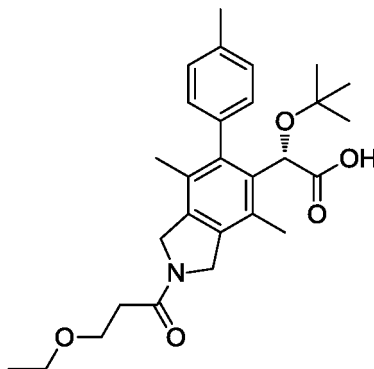
Ejemplo 231: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

15 $^1\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 0,9 (s, 9H). CLEM(EN+) (m/z): 466,48 (M+1); 931,80 (2M+1).

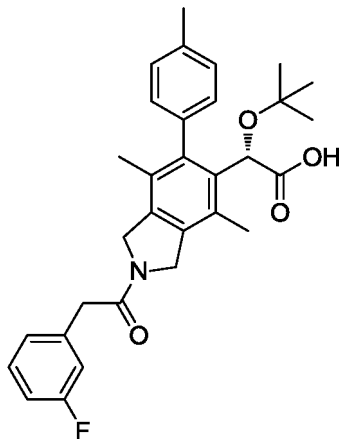
Ejemplo 232: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-etoxipropanoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,90-4,67 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,19 (m, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 468,45 (M+1); 957,84 (2M+23).

Ejemplo 233: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*

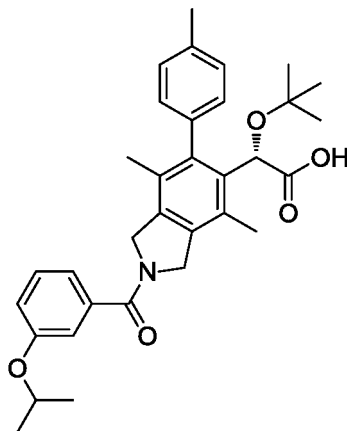


5

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-6,91 (m, 8H), 5,14 (s, 1H), 4,90-4,70 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (d, 3H), 1,87 (d, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 504,42 (M+1); 1007,97 (2M+1).

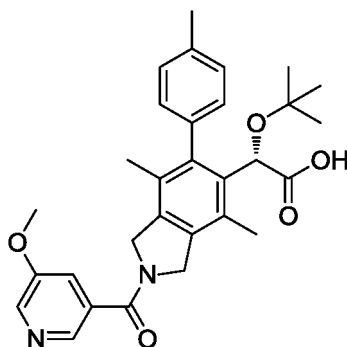
10 **Ejemplo 234:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-isopropoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-6,93 (m, 8H), 5,14 (s, 1H), 5,09-4,52 (m, 5H), 2,40 (d, 3H), 2,33-2,09 (m, 3H), 1,96-1,73 (m, 3H), 1,34 (m, 6H), 0,97 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 530,40 (M+1); 1059,85 (2M+1).

Ejemplo 235: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(5-metoxinicotinoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*

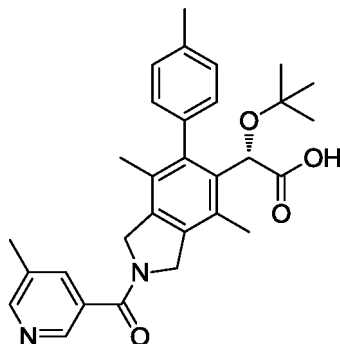


El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 8,61 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,11-4,67 (m, 4H), 4,00 (d, 3H), 2,42 (d, 3H), 2,36-2,12 (m, 3H), 2,00-1,77 (m, 3H), 0,99 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 503,43 (M+1); 1005,73 (2M+1).

5

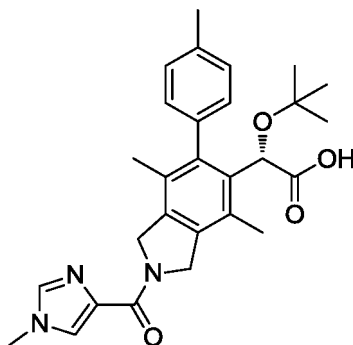
Ejemplo 236: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(5-metilnicotinoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 8,92 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,11-4,67 (m, 4H), 2,60 (d, 3H), 2,42 (d, 3H), 2,36-2,12 (m, 3H), 2,00-1,77 (m, 3H), 1,00 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 487,45 (M+1); 973,72 (2M+1).

Ejemplo 237: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

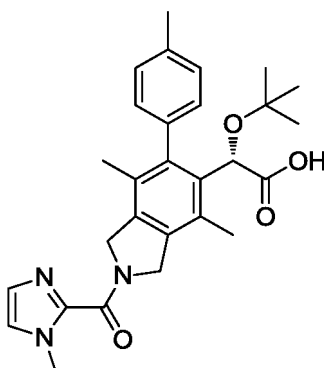


15

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,38-4,84 (m, 5H), 3,86 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (m, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 476,42 (M+1); 951,88 (2M+1).

20 **Ejemplo 238:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

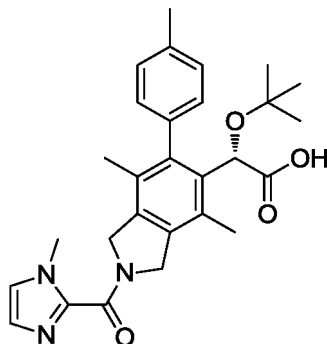


El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase

inversa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,98 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 476,42 (M+1); 951,82 (2M+1).

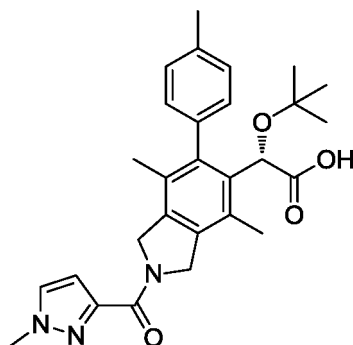
5 **Ejemplo 239:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,02 (m, 6H), 5,22-4,89 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,34-2,18 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 0,98 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 476,49 (M+1); 951,68 (2M+1).

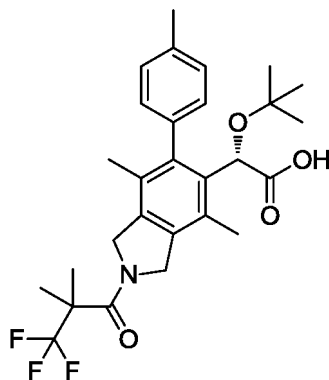
Ejemplo 240: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-6,85 (m, 6H), 5,40-4,86 (m, 5H), 3,98 (m, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,30 (m, 3H), 1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 476,41 (M+1); 951,80 (2M+1).

Ejemplo 241: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)isoindolin-5-il)acético



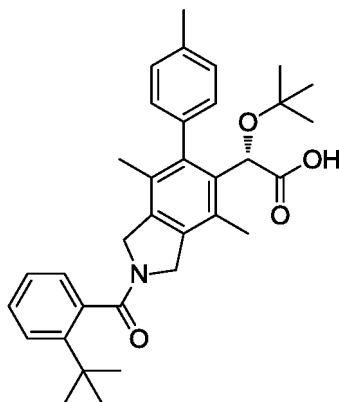
20

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,02 (m, 4H), 5,40-4,86 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,60 (s,

6H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 506,40 (M+1); 1033,82 (2M+23).

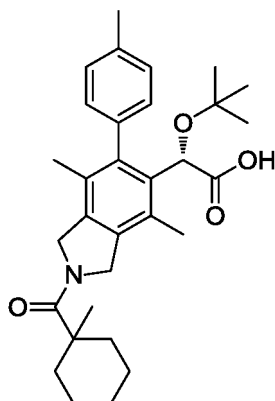
Ejemplo 242: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-(terc-butil)benzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

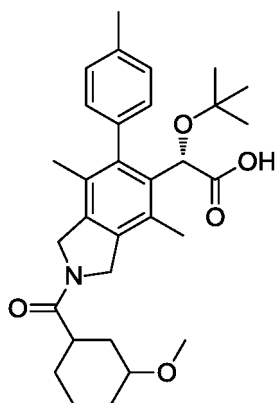
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-6,96 (m, 8H), 5,15 (s, 1H), 5,06-4,32 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,14-1,87 (m, 3H), 1,42 (m, 9H), 1,24 (m, 3H), 0,95 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 528,49 (M+1); 1056,01 (2M+1).

Ejemplo 243: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metilciclohexanocarbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,10 - 4,94 (m, 3H), 4,93 - 4,71 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 - 2,22 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,73 - 1,25 (m, 11H), 0,99 - 0,84 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 492 (M+1).

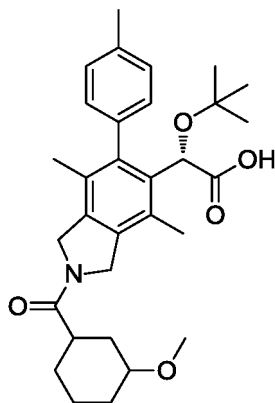
Ejemplo 244: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxiciclohexanocarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético - mezcla de diastereómeros 1



15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 7,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,96 - 4,68 (m, 4H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,88 (m, 5H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 1,00 (s, 9H);

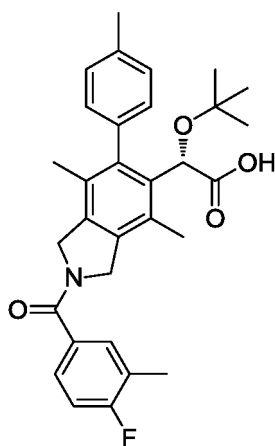
CLEM (m/z) EN+ = 508 (M+1).

Ejemplo 245: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxiciclohexanocarbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético - mezcla de diastereoisómeros 2*



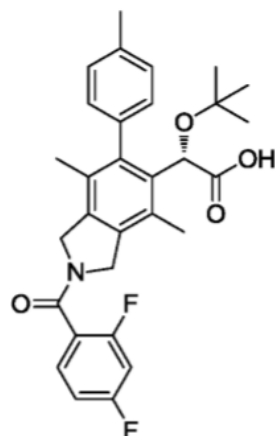
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,72 (m, 4H), 3,68 (s. a., 0,4H), 3,46 - 3,35 (m, 3H), 3,34 - 3,22 (m, 0,6H), 2,96 (s. a., 0,4H), 2,65 - 2,52 (m, 0,6H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 4H), 1,80 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 2H), 1,47 - 1,19 (m, 3H), 1,09 - 0,93 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 508 (M+1).

Ejemplo 246: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



- 10 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,49 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 6,98 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 5,10 - 4,88 (m, 2H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 3H), 2,37 - 2,12 (m, 6H), 1,99 - 1,74 (m, 3H), 1,06 - 0,91 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 504 (M+1).

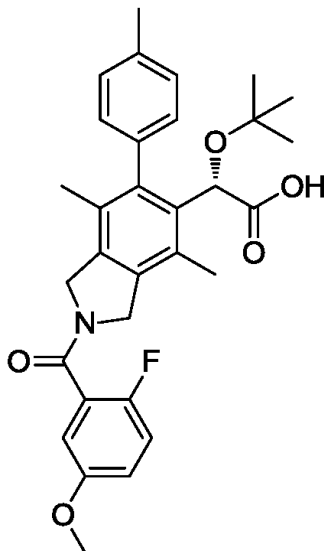
Ejemplo 247: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,4-difluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



15

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) (δ ppm (mezcla de rotámeros) 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 6,89 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 5,10 - 4,90 (m, 2H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 3H), 2,36 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,74 (m, 3H), 1,06 - 0,91 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 508 (M+1).

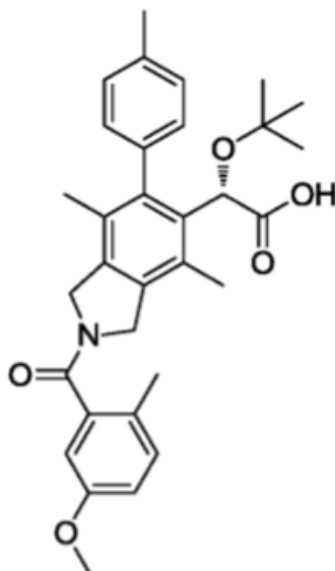
Ejemplo 248: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p tolil)isoindolin-5-il)acético



5

RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (δ ppm (mezcla de rotámeros) 7,36 - 7,15 (m, 4H), 7,13 - 6,98 (m, 3H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 4,94 (s. a., 2H), 4,70 (s. a., 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 2,47 - 2,11 (m, 6H), 2,01 - 1,67 (m, 3H), 1,02 - 0,80 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 520 (M+1).

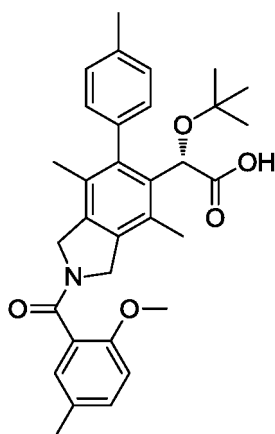
Ejemplo 249: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(5-metoxi-2-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



10

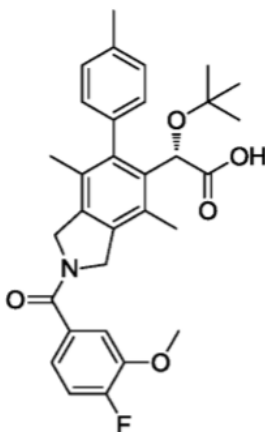
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (δ ppm (mezcla de rotámeros) 7,32 - 7,18 (m, 4H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 2H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 1,5H), 1,98 - 1,66 (m, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 516 (M+1).

Ejemplo 250: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-metoxi-5-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



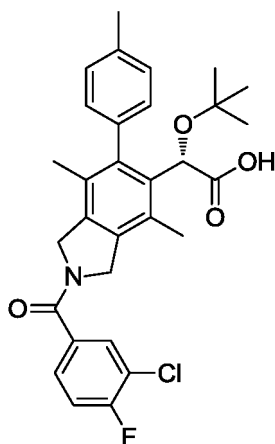
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm (mezcla de rotámeros) 7,34 - 7,22 (m, 4H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 2H), 4,60 (s. a., 2H), 3,89 - 3,81 (m, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 4,5H), 2,15 (s, 1,5H), 1,93 (s, 1,5H), 1,72 (s, 1,5H), 0,98 - 0,87 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 516 (M+1).

5 **Ejemplo 251:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluoro-3-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



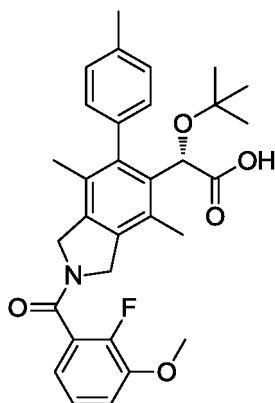
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm (mezcla de rotámeros) 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 4,85 - 4,80 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 3H), 2,39 - 2,17 (m, 3H), 1,97 - 1,73 (m, 3H), 0,98 - 0,86 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 520 (M+1).

10 **Ejemplo 252:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-cloro-4-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



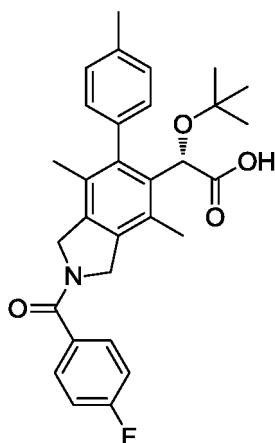
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,96 - 1,74 (m, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 524 (M+1).

15 **Ejemplo 253:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-fluoro-3-metoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



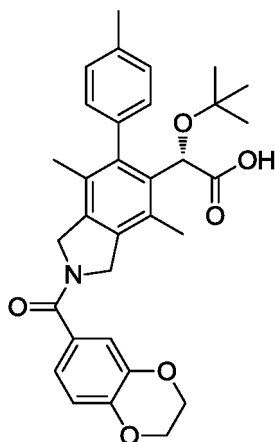
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,37 - 7,21 (m, 5H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 5,12 - 5,03 (m, 1H), 4,96 (s. a., 2H), 4,69 (s. a., 2H), 4,02 - 3,89 (m, 3H), 2,50 - 2,12 (m, 6H), 2,02 - 1,69 (m, 3H), 1,02 - 0,84 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 520 (M+1).

5 **Ejemplo 254:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 7,18 - 7,01 (m, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 2H), 4,86 - 4,81 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 3H), 2,40 - 2,17 (m, 3H), 1,99 - 1,74 (m, 3H), 0,99 - 0,87 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 490 (M+1).

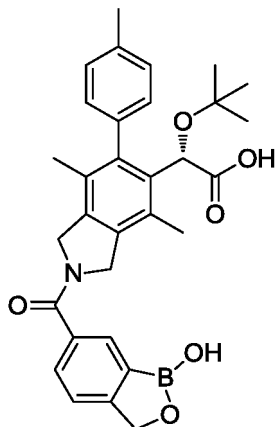
10 **Ejemplo 255:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,05 (m, 3H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 2H), 4,92 - 4,84 (m, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 4H), 2,49 - 2,41 (m, 3H), 2,40 - 2,20 (m, 3H), 1,99 - 1,76 (m, 3H), 1,02 - 0,88 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 530,44 (M+1).

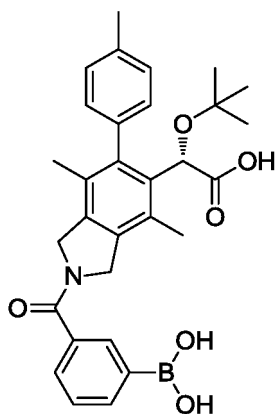
15 **Ejemplo 256:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

tolil)isoindolin-5-il)acético



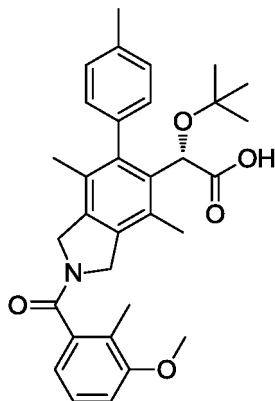
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,94 (s. a., 1H), 7,82 - 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,02 (m, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 5,04 - 4,97 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 2,49 - 2,16 (m, 6H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 528 (M+1).

Ejemplo 257: *Ácido (S)-2-(2-(3-boronobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



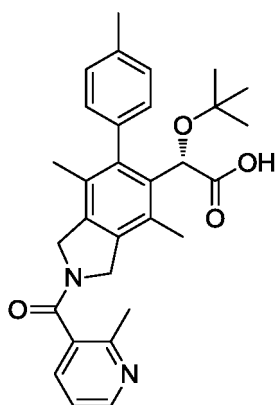
10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,15 - 7,43 (m, 4H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 7,16 - 7,02 (m, 1H), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 2H), 2,48 - 2,19 (m, 6H), 2,00 - 1,73 (m, 3H), 1,01 - 0,90 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 516 (M+1).

Ejemplo 258: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-metoxi-2-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



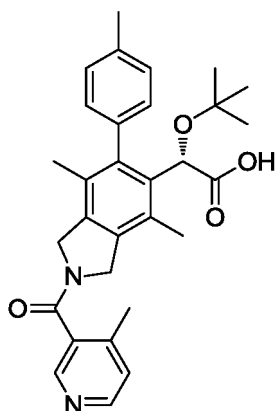
15 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,40 - 7,21 (m, 4H), 7,17 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 5H), 2,24 - 2,19 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,99 - 1,69 (m, 3H), 1,01 - 0,87 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 516,48 (M+1).

Ejemplo 259: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-metilnicotinóil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



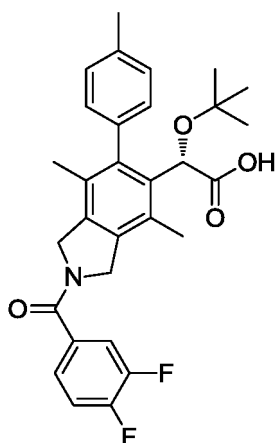
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,78 (s. a., 1H), 8,60 - 8,38 (m, 1H), 7,98 - 7,77 (m, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 6,99 (m, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 3H), 4,77 - 4,62 (m, 2H), 2,77 (s. a., 3H), 2,55 - 2,14 (m, 6H), 2,06 - 1,74 (m, 3H), 1,02 - 0,82 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 487 (M+1).

5 **Ejemplo 260:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metilnicotinoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



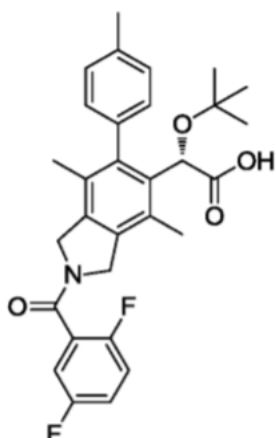
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 5,9, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,8, 9,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 7,14 - 7,00 (m, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 3H), 4,72 - 4,57 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 3H), 2,47 - 2,13 (m, 6H), 2,00 - 1,70 (m, 3H), 1,00 - 0,85 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 487 (M+1).

10 **Ejemplo 261:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-difluorobenzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



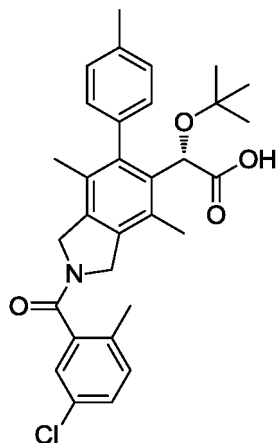
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 2H), 4,85 - 4,79 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,96 - 1,75 (m, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 508 (M+1).

15 **Ejemplo 262:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,5-difluorobenzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



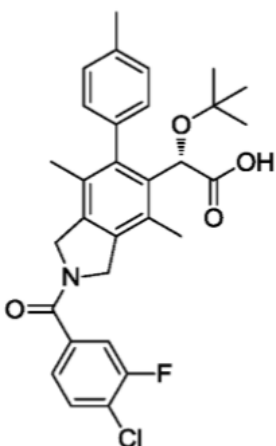
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,39 - 7,21 (m, 6H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,15 (m, 3H), 1,98 - 1,74 (m, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 508 (M+1).

5 **Ejemplo 263:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



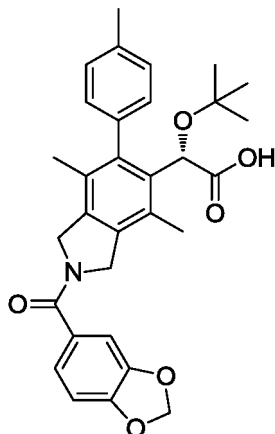
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,48 - 7,18 (m, 6H), 7,15 - 7,00 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,95 (s. a., 2H), 4,55 (s. a., 2H), 2,48 - 2,35 (m, 4,5H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 1,5H), 1,98 - 1,69 (m, 3H), 0,99 - 0,84 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 520 (M+1).

10 **Ejemplo 264:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-cloro-3-fluorobenzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



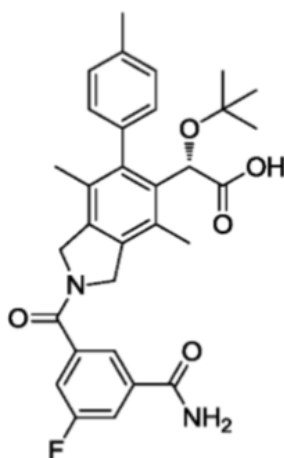
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 5,07 - 5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 4,85 - 4,80 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 524 (M+1).

Ejemplo 265: *Ácido (S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il) 2-(terc-butoxi)acético*



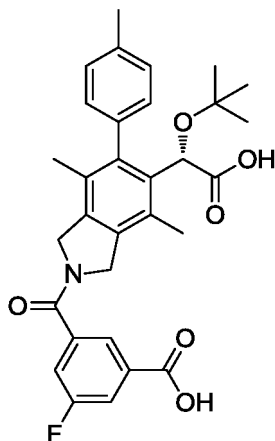
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,14 (s. a., 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 1H), 6,12 - 5,96 (m, 2H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 2H), 4,91 - 4,79 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 3H), 2,39 - 2,17 (m, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 516,47 (M+1).

Ejemplo 266: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-carbamoil-5-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 3H), 7,15 - 7,01 (m, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 2H), 4,85 - 4,81 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 3H), 2,39 - 2,19 (m, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 533,49 (M+1).

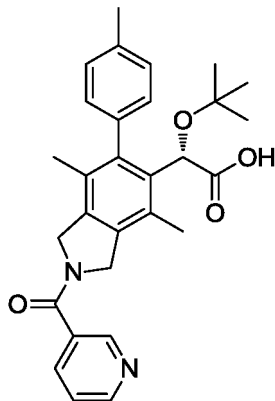
Ejemplo 267: *Ácido (S)-3-(5-(terc-butoxi(carboxi)metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolina-2-carbonil)-5-fluorobenzoico*



RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,16 - 8,03 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,64

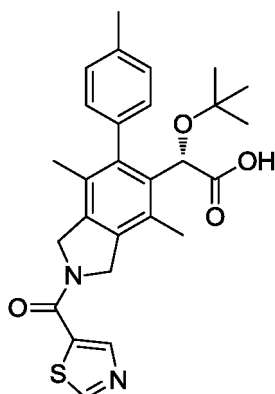
(m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,00 (m, 1H), 5,07 - 5,03 (m, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 2H), 4,84 - 4,81 (m, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 3H), 2,38 - 2,17 (m, 3H), 1,97 - 1,72 (m, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 534,51 (M+1).

Ejemplo 268: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-nicotinoil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



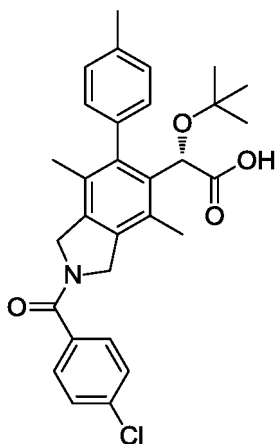
- 5 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,99 - 8,87 (m, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 1H), 8,31 (tt, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 5,3, 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 7,9, 15,6 Hz, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 5,01 - 4,96 (m, 2H), 4,94 - 4,74 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 3H), 2,39 - 2,17 (m, 3H), 1,99 - 1,74 (m, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 473,51 (M+1).

Ejemplo 269: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(tiazol-5-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



- 10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,23 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,24 (s. a., 2H), 5,09 (s, 1H), 5,00 (s. a., 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 479,45 (M+1).

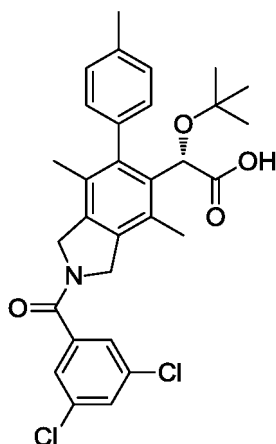
Ejemplo 270: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-clorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



- 15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 7,01 (m, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 3H), 2,40 -

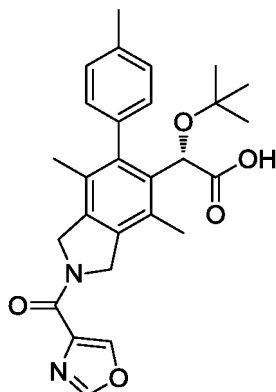
2,17 (m, 3H), 2,01 - 1,74 (m, 3H), 1,02 - 0,85 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 506,44 (M+1).

Ejemplo 271: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,5-diclorobenzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



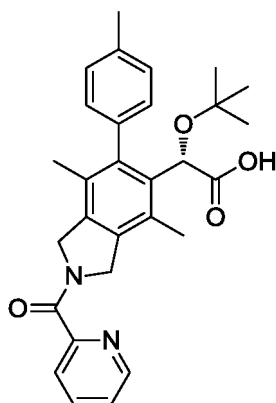
5 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,65 (s. a., 3H), 7,42 - 7,21 (m, 3H), 7,18 - 6,97 (m, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,96 (s. a., 2H), 4,82 (s. a., 2H), 2,56 - 2,20 (m, 6H), 2,03 - 1,74 (m, 3H), 1,08 - 0,83 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 540,42 (M+1).

Ejemplo 272: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(oxazol-4-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



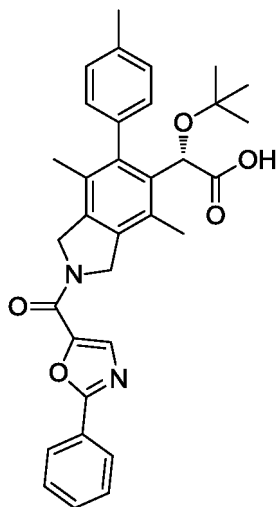
10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,61 - 8,51 (m, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 7,20 - 7,04 (m, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 0,96 (s, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 463,49 (M+1).

Ejemplo 273: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-picolinoil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



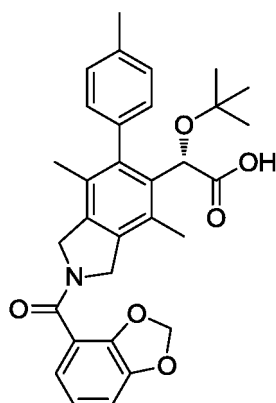
15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,71 (s. a., 1H), 8,11 - 7,99 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 1H), 5,17 - 5,10 (m, 2H), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 2H), 2,52 - 2,21 (m, 6H), 2,02 - 1,78 (m, 3H), 1,06 - 0,82 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 473,53 (M+1).

Ejemplo 274: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-feniloxazol-5-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



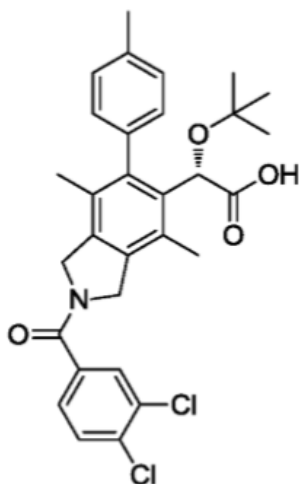
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 8,26 - 8,12 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,42 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,41 - 5,23 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 6H), 2,06 - 1,91 (m, 3H), 0,97 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 539,52 (M+1).

Ejemplo 275: *Ácido (S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*



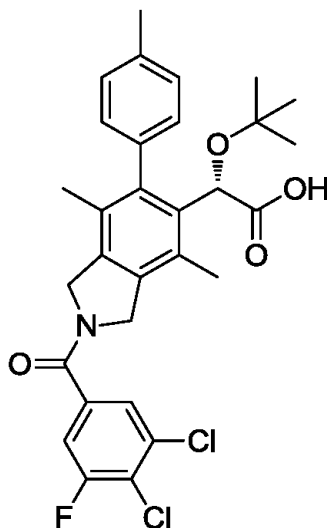
10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 6,86 (m, 4H), 6,15 - 5,97 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,10 - 4,86 (m, 2H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 3H), 2,35 - 2,10 (m, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 3H), 1,08 - 0,91 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 516,50 (M+1).

Ejemplo 276: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-diclorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



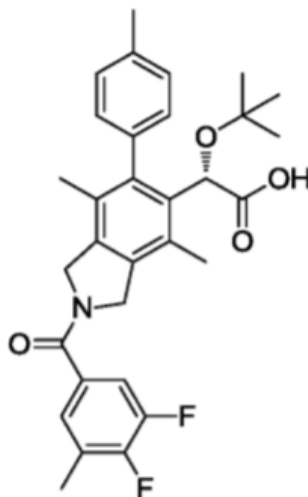
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 6,95 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,10 - 4,87 (m, 2H), 4,79 - 4,64 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,37 - 2,11 (m, 3H), 1,99 - 1,76 (m, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 540,43 (M+1).

5 **Ejemplo 277:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-dicloro-5-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



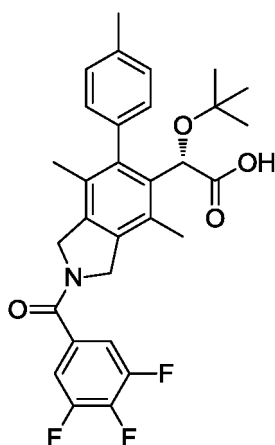
RMN ^1H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 2H), 4,87 - 4,83 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 3H), 1,99 - 1,77 (m, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 558,43 (M+1).

10 **Ejemplo 278:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-difluoro-5-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético*



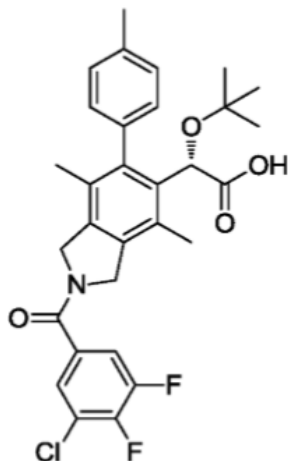
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 4H), 7,12 - 6,98 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 3H), 1,98 - 1,79 (m, 3H), 1,04 - 0,94 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 522,51 (M+1).

15 **Ejemplo 279:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(3,4,5-trifluorobenzoil)isoindolin-5-il)acético*



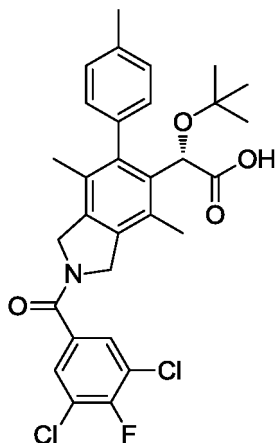
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4 (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,67 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,00 (m, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 5,01 - 4,68 (m, 4H), 2,49 - 2,19 (m, 6H), 2,05 - 1,69 (m, 3H), 1,06 - 0,83 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 526,36 (M+1)

- 5 **Ejemplo 280:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-cloro-4,5-difluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



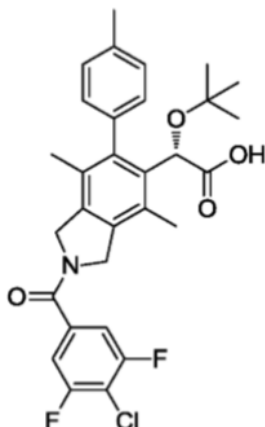
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,10 - 4,85 (m, 2H), 4,82 - 4,63 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 3H), 2,36 - 2,12 (m, 3H), 2,01 - 1,76 (m, 3H), 1,12 - 0,93 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 542,44 (M+1).

- 10 **Ejemplo 281:** Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3,5-dicloro-4-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



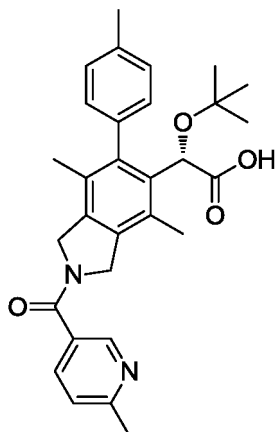
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 6,99 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,10 - 4,87 (m, 2H), 4,82 - 4,63 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 3H), 2,36 - 2,15 (m, 3H), 1,98 - 1,78 (m, 3H), 1,07 - 0,94 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 558,37 (M+1).

Ejemplo 282: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-cloro-3,5-difluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



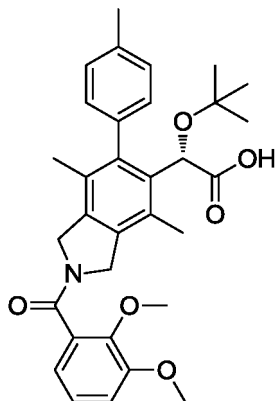
5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 4H), 7,13 - 6,97 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 4,82 - 4,61 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 3H), 2,37 - 2,11 (m, 3H), 1,99 - 1,76 (m, 3H), 1,07 - 0,90 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 542,43 (M+1).

Ejemplo 283: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(6-metilnicotinoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



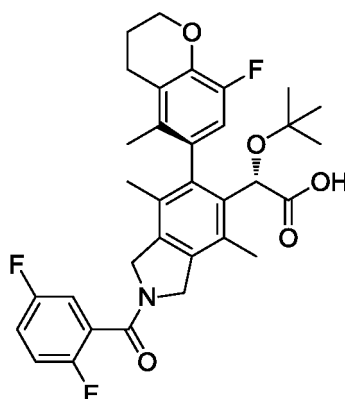
10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm 9,09 - 8,91 (m, 1H), 8,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,00 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 2H), 4,98 - 4,80 (m, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 3H), 2,53 - 2,17 (m, 6H), 2,03 - 1,76 (m, 3H), 1,04 - 0,85 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 487,49 (M+1).

Ejemplo 284: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2,3-dimetoxibenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 5,09 - 4,89 (m, 2H), 4,74 - 4,49 (m, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 3H), 2,36 - 2,06 (m, 3H), 1,99 - 1,69 (m, 3H), 1,06 - 0,91 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 532,54 (M+1).

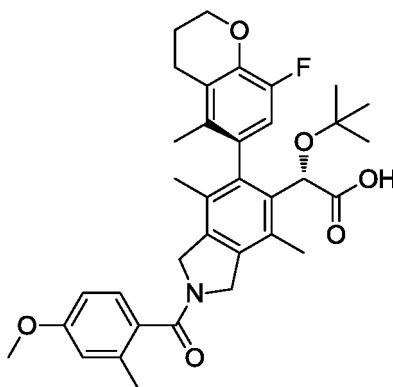
Ejemplo 285: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(2,5-difluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,14 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,66 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,37-2,05 (m, 5H), 1,89-1,63 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 582,35 (M+1); 1163,63 (2M+1).

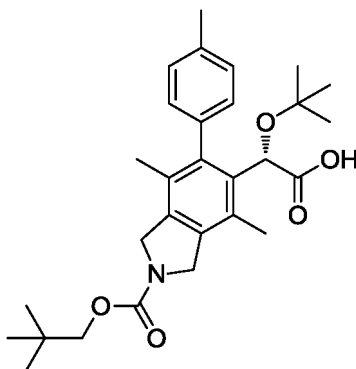
10 **Ejemplo 286:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-metoxi-2-metilbenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7,21 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,41-2,02 (m, 8H), 1,91 - 1,60 (m, 6H), 1,12 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 590,49 (M+1); 1179,86 (2M+1).

Ejemplo 287: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((neopentiloxi)carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

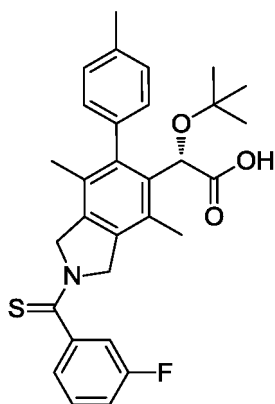


20 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,71 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 2,40

(s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,99 (m, 18H). CLEM (EN+) (m/z): 482,49 (M+1); 963,88 (2M+1).

Ejemplo 288: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-fluorofenilcarbonotioil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



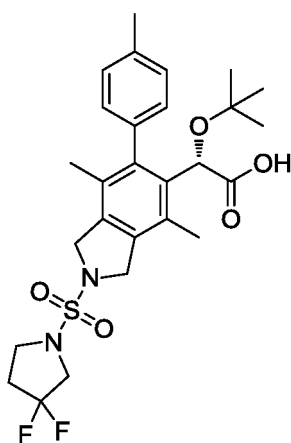
Etapa 1

- 5 2-(*tert*-Butoxi)-2-(2-(3-fluorofenilcarbonotioil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo. Una mezcla de 3-fluorobenzaldehído (12,55 mg, 0,101 mmol), 2-(*tert*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (40 mg, 0,101 mmol) y azufre (3,89 mg, 0,121 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua con hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación con cromatografía en
- 10 columna (EtOAc al 0-50 %/hexano) proporcionó el compuesto del título (12,3 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 22,79 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (m/z) EN+ = 534,51 (M+1).

Etapa 2

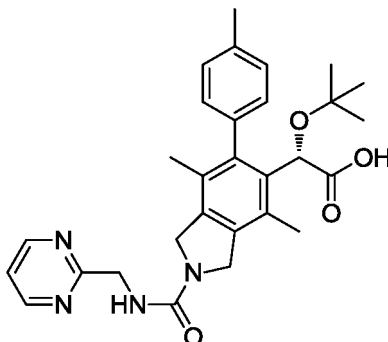
- 15 Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-fluorofenilcarbonotioil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético. Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-fluorofenilcarbonotioil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (12,3 mg, 0,023 mmol) en etanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) se trató con LiOH 2 M (0,115 ml, 0,23 mmol) y se agitó a 70 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN al 35-95 %/H₂O-TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 4,26 mmol, rendimiento del 18,54 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El análisis por RMN
- 20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,33 - 6,99 (m, 7H), 5,31 - 5,14 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,10 (m, 6H), 1,98 - 1,67 (m, 3H), 0,91 (d, *J* = 9,9 Hz, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 506,49 (M+1).

Ejemplo 289: Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)acético



- 25 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,78-4,56 (m, 4H), 3,77-3,52 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 537,51 (M+1).

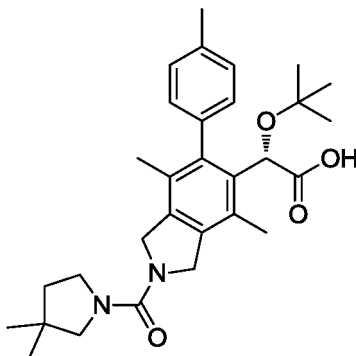
Ejemplo 290: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((pirimidin-2-ilmetil)carbamoil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,75 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,95 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 503,45 (M+1); 1005,85 (2M+1).

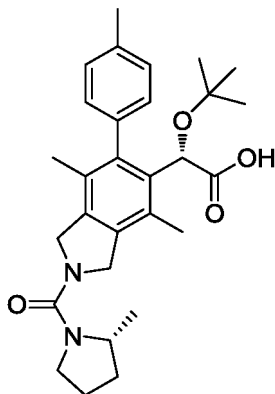
Ejemplo 291: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



- 10 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa.

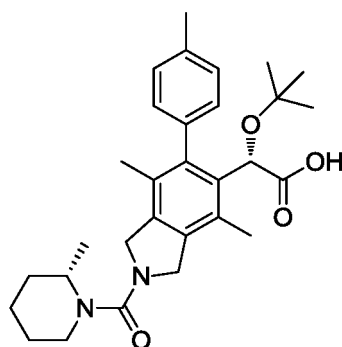
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,90-4,64 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,11 (s, 6H), 0,96 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 493,53 (M+1); 985,89 (2M+1).

- 15 **Ejemplo 292:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



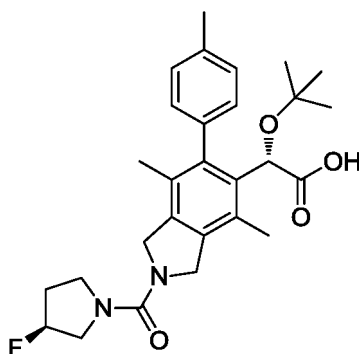
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,48-4,60 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,39-3,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (td, 1H), 1,92 (dt, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,81 (s. a., 1H), 1,50 (s. a., 1H), 1,21 (d, 3H), 0,98 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 479,61 (M+1), 501,60 (M+23), 957,93 (2M+1), 979,85 (2M+23).

Ejemplo 293: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético



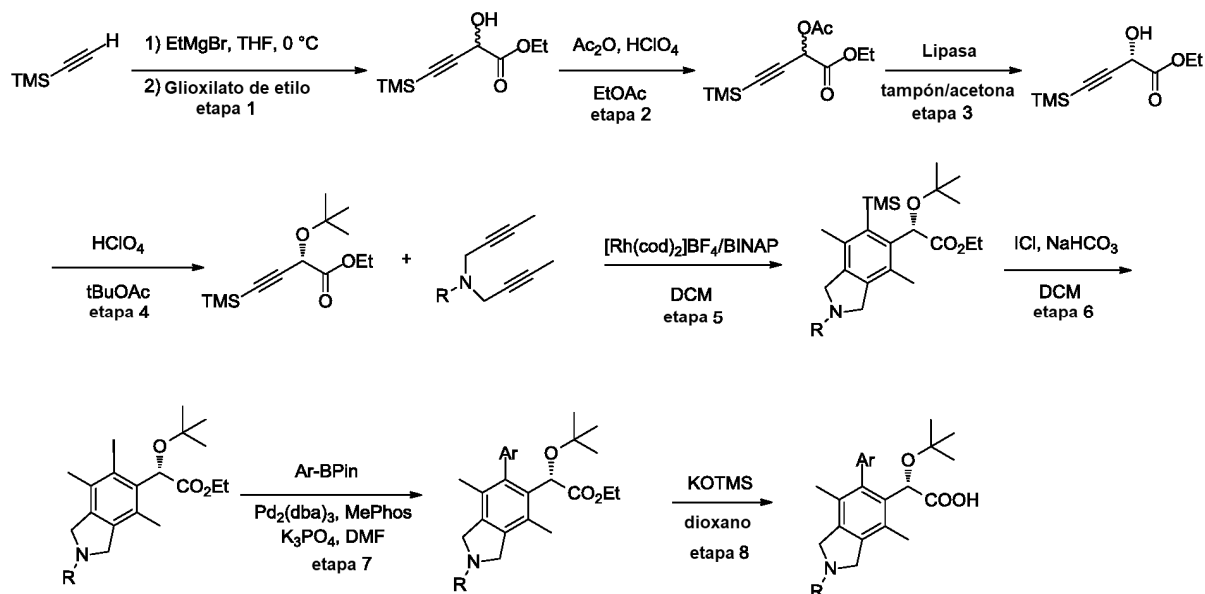
RMN ^1H (Cloroformo- d_3) δ : 7,36 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,74-4,89 (m, 2H), 4,60-4,74 (m, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 6H), 1,22-1,30 (m, 3H), 0,97 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 493,6 (M+1).

- 5 **Ejemplo 294:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)isoindolin-5-il)acético

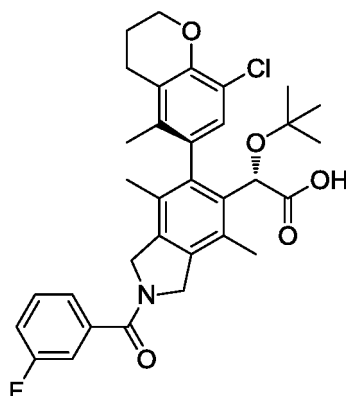


- 10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,35 - 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,40 - 5,18 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 2H), 4,75 - 4,61 (m, 2H), 3,91 - 3,61 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 1,95 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 483,56 (M+1).

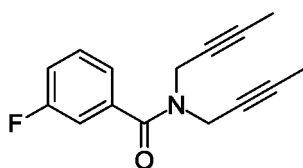
Esquema 3



- Ejemplo 295:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.



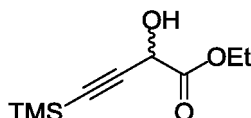
N,N-di(2-in-1-il)-3-fluorobenzamida



- 5 A una solución enfriada con hielo de 1-bromobut-2-ino (7,15 g, 53,8 mmol) en DMF anhidro (45 ml) se le añadió NaH (60 %, 2,44 g, 61,1 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se añadió una solución de 3-fluorobenzamida (3,4 g, 24,4 mmol) en DMF anhidro (5 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h antes de inactivarse con agua (100 ml) y extraerse con éter (200 ml, 2 veces). Las soluciones de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-15 %/éter de petróleo) para proporcionar *N,N* di(2-in-1-il)-3-fluorobenzamida (4,78 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 1

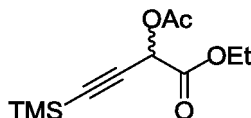
2-Hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de etilo.



- 15 A una solución de TMS-acetileno (250 g, 2,55 mol) en THF anhidro (2,5 l) a 0 °C se le añadió EtMgBr 3 M/éter (933 ml, 2,80 mol) gota a gota en una atmósfera de N₂ mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la suspensión se añadió a una solución enfriada con hielo de glioxilato de etilo al 50 %/tolueno (624 g, 3,05 mol) en THF anhidro (5 l) a través de una cánula. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (3 l) y se extrajo con EtOAc (1 l, 2 veces). Las soluciones de EtOAc combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (3 l). La solución se lavó con agua (1 l, 2 veces) y salmuera (1 l, 2 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (285 g, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 4,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (cc, *J* = 7,2, 10,8 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,22 0,16 (m, 9H).

Etapa 2

2-Acetoxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de etilo

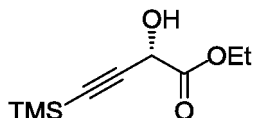


- 30 A un matraz de 10 l se le añadió EtOAc (7,5 l) seguido de Ac₂O (400 ml). Después de agitar a TA durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con otra porción de Ac₂O (2,1 l). Después de 1 hora a 0 °C, la solución se dejó calentar a TA. A la solución se le añadió 2-hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de etilo (520 g, 2,60 mol). Después de agitar a TA durante 1 hora, la solución se lavó con NaOH acuoso 1 N (3 veces, 20 l en total). Después,

la solución se lavó con salmuera (5 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (590 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,69 (s, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,25 - 0,15 (m, 9H).

5 Etapa 3

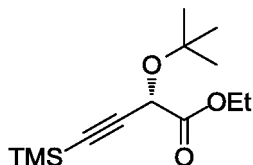
2-Hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (S)-etilo



A una solución de 2-acetoxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de etilo (150 g, 0,620 mol) en acetona (1,88 l) y solución de tampón fosfato (pH 7,2, 7,5 l) se le añadió Amano lipasa PS (75 g). Después de agitar a 20 °C durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2,5 l) y se extrajo con EtOAc (3 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 veces, 10 l de volumen total), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (55 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (cc, J = 7,2, 10,8 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,22 - 0,16 (m, 9H).

Etapa 4

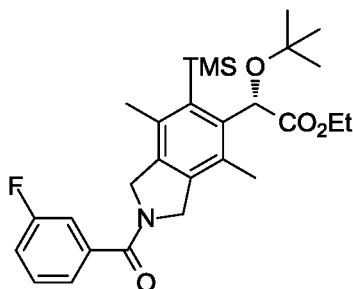
2-(terc-Butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (S)-etilo



A una solución de 2-hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (S)-etilo (100 g, 0,500 mol) en t-BuOAc (2,5 l) se le añadió HClO₄ (41 ml, 0,500 mol) gota a gota a TA. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ en polvo, se diluyó con agua (2 l) y se extrajo con EtOAc (2 l). La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (103 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,72 (s, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,17 (s, 9H).

Etapa 5

2-(terc-Butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo

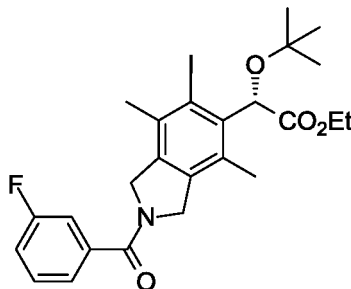


Una suspensión de [Rh(cod)₂]BF₄ (0,317 g, 0,780 mmol) y (+/-)-BINAP (0,486 g, 0,780 mmol) en DCM anhidro (26 ml) se roció con H₂ durante 5 minutos y se agitó a 1 atm (0,101 MPa) (balón) de H₂. Después de 1 hora la solución se concentró a presión reducida. La solución se volvió a disolver en 10 ml de DCM y la solución se añadió a un matraz que contenía una solución de 2-(terc-butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (S)-etilo (1,00 g, 3,90 mmol) en 10 ml de DCM. Esta solución se calentó a 40 °C y se trató con una solución de N,N di(but-2-in-1-il)-3-fluorobenzamida (2,85 g, 11,7 mmol, 3 equiv) en 28 ml de DCM (bomba de jeringa) durante 3 horas. La CCF (gel de sílice, hexanos/EtOAc 7:3) en este punto indicó la conversión parcial de 2-(terc-butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (S)-etilo en el producto deseado (frente a CCF auténtica convencional). Después, la solución se trató con una porción de 0,10 equiv adicionales de solución catalizadora en 10 ml de DCM seguida de la adición lenta de 2,00 equiv de N,N-di(but-2-in-1-il)-3-fluorobenzamida en 12 ml de DCM durante 3 horas. Después, la solución se

enfrió a TA y se agitó durante la noche. La CCF en este punto mostró una conversión de aproximadamente el 85 %. La solución se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,53 g, 79 %) en forma de una espuma de color castaño.

5 Etapa 6

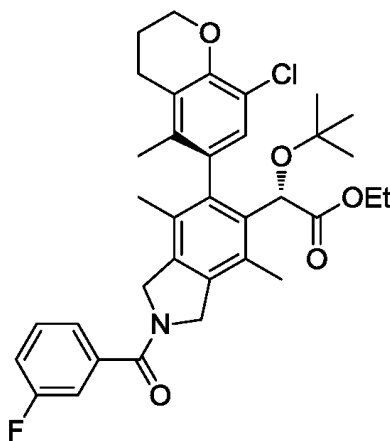
2-(terc-Butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoi)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo



10 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etil (3,15 g, 6,30 mmol) en DCM anhidro (52 ml) a 0 °C se le añadió NaHCO₃ (10,6 g, 126 mmol). Después, la mezcla se trató con ICl 1 M/DCM (6,93 ml, 6,93 mmol) mediante adición gota a gota. Después de 12 minutos el análisis por CLEM indicó la reacción completa. La solución se repartió entre EtOAc y tiosulfato de sodio acuoso al 5 % y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con agua (1 vez), salmuera (1 vez), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,67 g de una espuma de color amarillo pálido. Este material se sometió a cromatografía ultrarrápida
15 (gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,20 g, 92 %) en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 7

2-(terc-Butoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo



20 En un vial que se puede cerrar herméticamente, una mezcla desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoi)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (73,0 mg, 0,132 mmol), 2-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65,1 mg, 0,211 mmol), K₃PO₄ (84 mg, 0,396 mmol) y MePhos (9,62 mg, 0,026 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1,0 ml) se trató con Pd(dba)₂ (24,16 mg, 0,026 mmol) y el matraz que contenía la mezcla se cerró herméticamente, después se sumergió en un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 50 minutos.
25 La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (columna de oro de 4 g, hexanos al 0-20 %/EtOAc) para proporcionar un residuo de color blanquecino (38 mg, 48 %). CL/EM (m/z) EN+ = 608 (M+1).

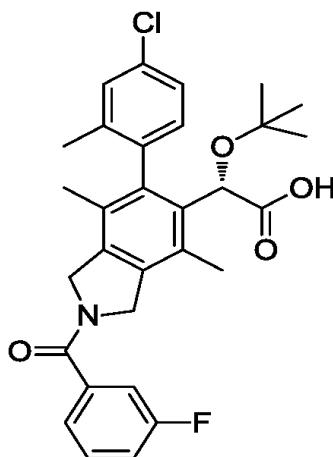
Etapa 8

30 *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético.* Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (38,0 mg, 0,062 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con LiOH 2 M (0,312 ml, 0,625 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 horas. La temperatura se aumentó a 70 °C y se continuó agitando durante la noche. Se añadió LiOH 2 M adicional (0,312 ml, 0,625 mmol) y se continuó agitando a 70 °C durante la

noche. La mezcla se concentró, se añadió HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-FI para proporcionar un residuo incoloro (7,4 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 15,3 Hz, 3H), 4,74 (d, *J* = 15,3 Hz, 2H), 4,31 (c, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 1,5H), 2,19 (s, 1,5H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,94 - 1,66 (m, 6H), 1,19 - 1,07 (m, 9H); CL/EM (*m/z*) EN+ = 580 (M+1). CL/EM (*m/z*) EN+ = 580 (M+1).

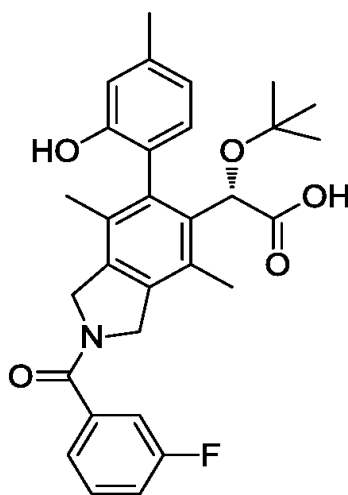
Los compuestos 296-306 se prepararon de una manera similar a los procedimientos descritos para el Ejemplo 295.

Ejemplo 296: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



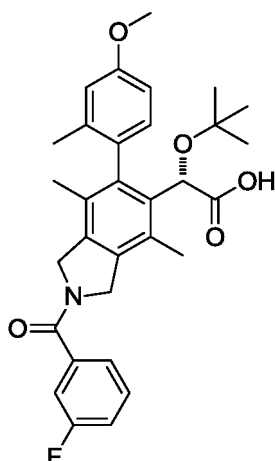
10 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,41-7,52 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,29 (s. a., 2H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,96 (s. a., 1H), 4,90-5,14 (m, 3H), 4,67-4,81 (m, 2H), 2,18-2,44 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 3H), 1,63-1,88 (m, 3H), 0,99-1,16 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 524,3 (M+1).

Ejemplo 297: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoil)-6-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



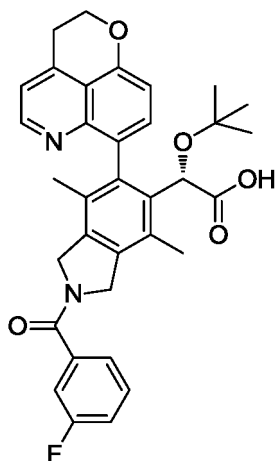
15 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,45-7,53 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,81-6,99 (m, 3H), 5,28 (d, 1H), 4,95-5,14 (m, 2H), 4,77 (d, 2H), 2,39 (d, 3H), 2,16-2,37 (m, 3H), 1,74-1,90 (m, 3H), 1,13 (d, 9H) CLEM(EN+) (*m/z*): 506,38 (M+1).

20 **Ejemplo 298:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoil)-6-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



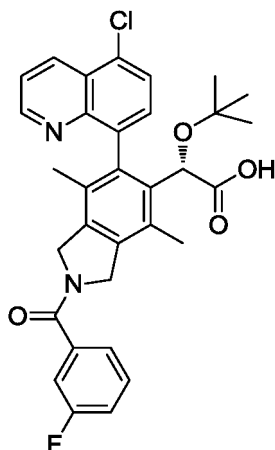
5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después del análisis por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , mezcla de rotámeros 4:1, mezcla de atropisómeros: 7,50-7,42 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 5,17-4,91 (m, 3H), 4,76-4,72 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 520,39 (M+1).

Ejemplo 299: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



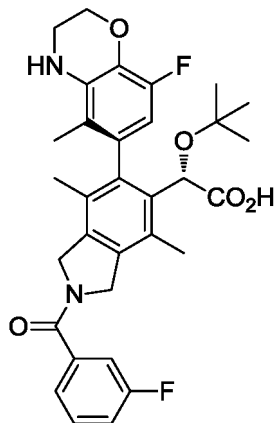
10 RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 8,95-9,12 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62-7,80 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,16-7,27 (m, 2H), 4,62-5,15 (m, 7H), 3,58 (s. a., 2H), 2,28-2,52 (m, 3H), 1,57-1,78 (m, 3H), 0,90-1,05 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 569,3 (M+1).

Ejemplo 300: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(8-il 5-cloroquinolin)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



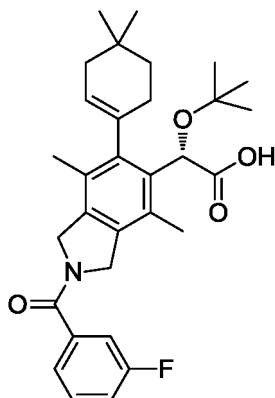
RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,93 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (s. a., 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 1H), 4,65-5,12 (m, 5H), 2,91-3,02 (m, 2H), 2,19-2,42 (m, 3H), 1,52-1,74 (m, 3H), 0,84 (s. a., 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 561,2/563,2 (M+1).

5 **Ejemplo 301:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



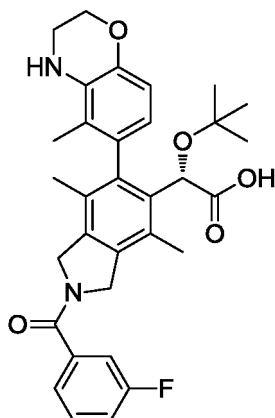
RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,42-7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,01 (d, 2H), 4,74 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 2,13-2,35 (m, 3H), 1,69-1,87 (m, 6H), 1,13 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 565,3 (M+1).

10 **Ejemplo 302:** Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



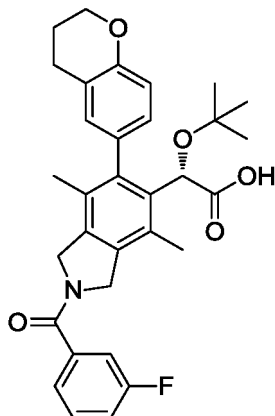
15 RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,41-7,49 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (s. a., 1H), 7,18 (m, 1H), 5,44 (s. a., 1H), 4,63-5,05 (m, 4H), 2,25-2,52 (m, 3H), 2,11-2,19 (m, 3H), 1,93-2,04 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,17-1,26 (m, 9H), 0,99-1,07 (m, 6H). CLEM (EN+) (*m/z*): 508,9 (M+1).

Ejemplo 303: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoi)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acético



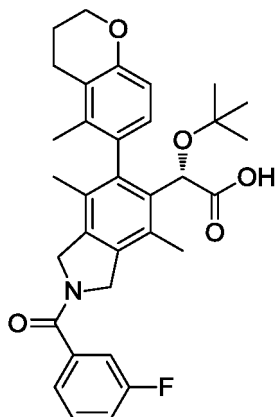
RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,64 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 1H), 6,58 - 6,45 (m, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 2H), 4,85 - 4,79 (m, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 2,51 - 2,25 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 6H), 1,14 - 1,04 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 547,48 (M+1).

5 **Ejemplo 304:** *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(croman-6-il)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



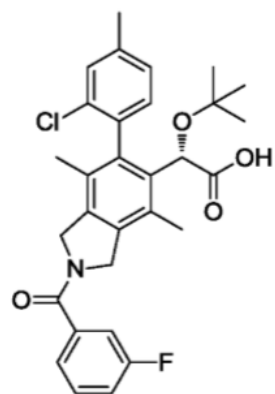
10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros y atropisómeros) δ ppm 7,64 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 2H), 4,85 - 4,76 (m, 2H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 2,94 - 2,67 (m, 2H), 2,44 - 2,15 (m, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,79 (m, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 532,48 (M+1).

Ejemplo 305: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(5-metilcroman-6-il)isoindolin-5-il)acético*



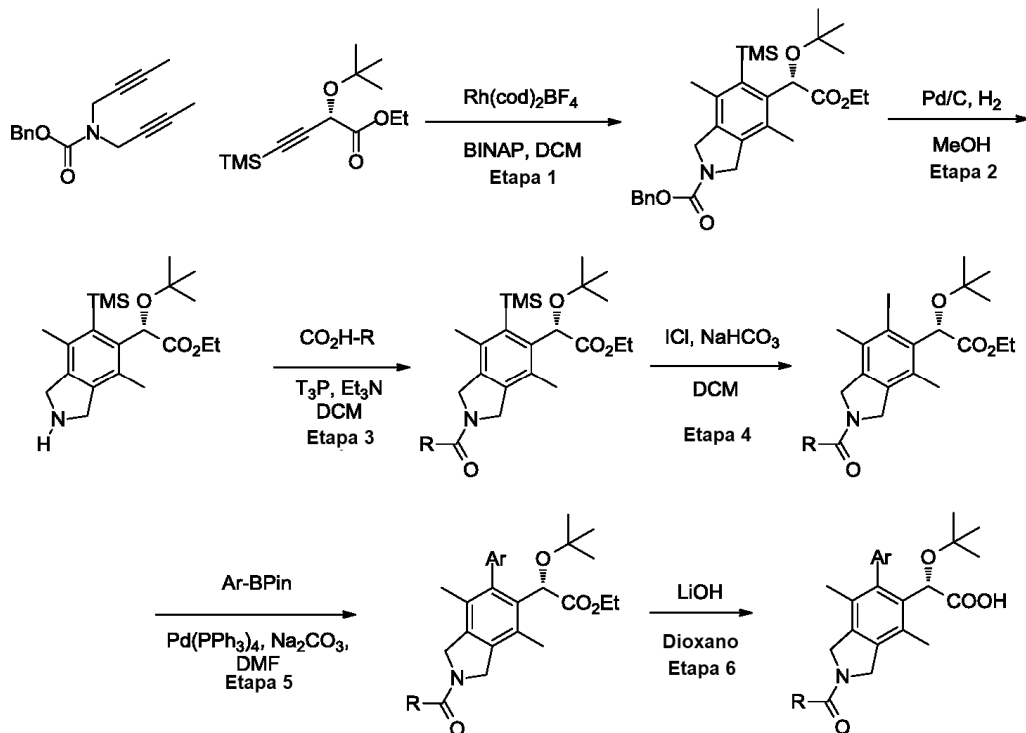
15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) (mezcla de rotámeros y atropisómeros) δ ppm 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 6,61 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 2H), 4,28 - 4,02 (m, 2H), 2,82 - 2,57 (m, 2H), 2,51 - 2,18 (m, 3H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,59 (m, 6H), 1,14 - 0,90 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 546,53 (M+1).

Ejemplo 306: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



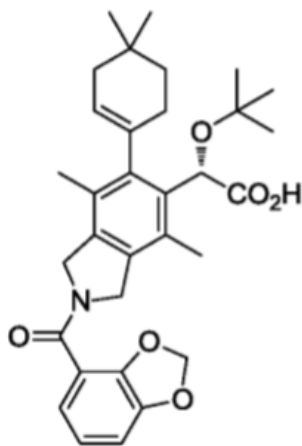
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7,56 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,80 (m, 1H), 5,35 - 5,19 (m, 1H), 5,18 - 4,90 (m, 2H), 4,85 - 4,67 (m, 2H), 2,50 - 2,28 (m, 6H), 1,92 - 1,67 (m, 3H), 1,22 - 1,09 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 524 (M+1).

Esquema 4



5

Ejemplo 307: Ácido (*S*)-2-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acético



Etapa 1

- 10 5-(1-(*tert*-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolina-2-carboxilato de (*S*)-bencilo. Una mezcla de [Rh(cod) $_2$ BF $_4$] (5,00 g, 12,3 mmol) y (*R*)-BINAP (7,67 g, 12,3 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a TA en H $_2$ (1 atm (0,101 MPa)) hasta que la solución se volvió de color rojo oscuro (4 horas). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N $_2$ y se trató con una solución de 2-(*tert*-butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de (*S*)-etilo (50,0 g, 195 mmol) en DCM (100 ml). Después de calentar a 40 °C, una solución de di(but-2-in-1-il)carbamato de bencilo (99,6 g, 390 mmol) en DCM (400 ml) se añadió gota a gota durante 2,5 horas y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (84 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2

5 2-(*terc*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo. Una solución de 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (280 mg, 0,547 mmol) en metanol (4,885 ml) se cargó con Pd/C (58,2 mg, 0,055 mmol) y se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta del filtro se aclaró con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (207 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 100 %). CL/EM (*m/z*) EN+ = 378,5 (M+1).

Etapa 3

10 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo. Una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (S)-etilo (207 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 100 %) se disolvió en EtOAc (5 ml) y se trató con ácido benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxílico (182 mg, 1,094 mmol), seguido de NEt₃ (0,229 ml, 1,642 mmol) y después T₃P (0,977 ml, 1,642 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h, se vertió sobre NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo (288 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 100 %). CL/EM (*m/z*) EN+ = 526,3 (M+1).

Etapa 4

20 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo. Una solución de 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo (288 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 100 %) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de yodo (1 M en DCM) (0,657 ml, 0,657 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada al 50 % de Na₂S₂O₄. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (24 g de SiO₂, EtOAc al 0-60 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 0,423 mmol, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 2H), 4,82 - 4,70 (m, 2H), 4,25-4,08 (m, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 12H). CL/EM (*m/z*) EN+ = 580,4 (M+1).

Etapa 5

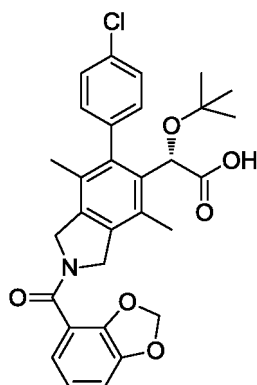
30 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo. Una solución de 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo (76 mg, 0,131 mmol), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46,5 mg, 0,197 mmol) y Na₂CO₃ (2,0 M) (0,202 ml, 0,403 mmol) en DMF se desgasificó con N₂ durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (15,16 mg, 0,013 mmol) y la reacción se calentó en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla después se vertió sobre NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. CL/EM (*m/z*) EN+ = 562,3 (M+1).

Etapa 6

40 Ácido (S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético. Una solución de 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (S)-etilo (73,7 mg, 0,131 mmol, rendimiento del 100 %) en 1,4-dioxano (1,312 ml) se trató con hidróxido de litio (0,650 ml, 1,3 mmol) y se calentó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DCM, se lavó con HCl 1 M, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (ACN al 30-100 %-H₂O) para proporcionar Ácido (S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético (26 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 37,1 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 6,87-7,11 (m, 3H), 6,06 (s, 2H), 5,35-5,89 (m, 2H), 4,68-5,04 (m, 4H), 1,89-2,58 (m, 11H), 1,52 (d, 2H), 1,24 (d, 9H), 1,05 (s. a., 6H). CLEM (EN+) (*m/z*): 534,4 (M+1).

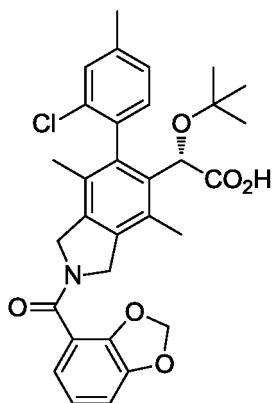
Los Ejemplos 308 - 311 se prepararon de una manera similar a los procedimientos descritos anteriormente para el Ejemplo 307.

50 **Ejemplo 308:** Ácido (S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(4-clorofenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético



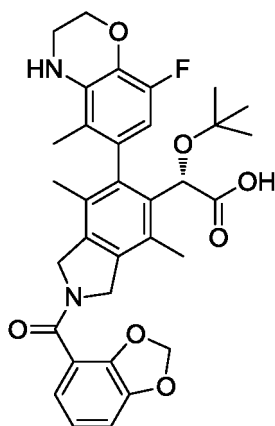
RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,44 (s. a., 3H), 7,07-7,18 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,04 (d, 2H), 4,77 (s, 5H), 2,14-2,36 (m, 3H), 1,78-1,94 (m, 3H), 1,01 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 536,3/538,3 (M+1).

5 **Ejemplo 309:** Ácido (2S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(2-cloro-4-metilfenil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-terc-butoxi)acético



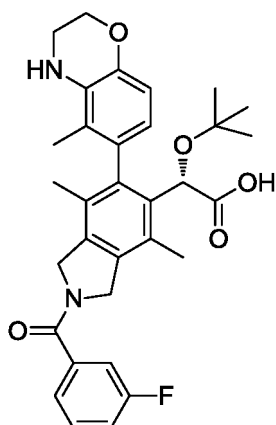
RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,26-7,50 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 1H), 6,81-7,03 (m, 3H), 5,99-6,10 (m, 2H), 4,72-5,27 (m, 5H), 1,99-2,47 (m, 7H), 1,70-1,97 (m, 3H), 0,96-1,18 (m, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 550,3/552,3 (M+1).

10 **Ejemplo 310:** Ácido (2S)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 6,20-7,08 (m, 4H), 6,05 (d, 2H), 4,72-5,16 (m, 5H), 4,34 (s. a., 2H), 3,57 (s. a., 2H), 2,16-2,34 (m, 3H), 1,69-1,89 (m, 6H), 1,13 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 591,52 (M+1).

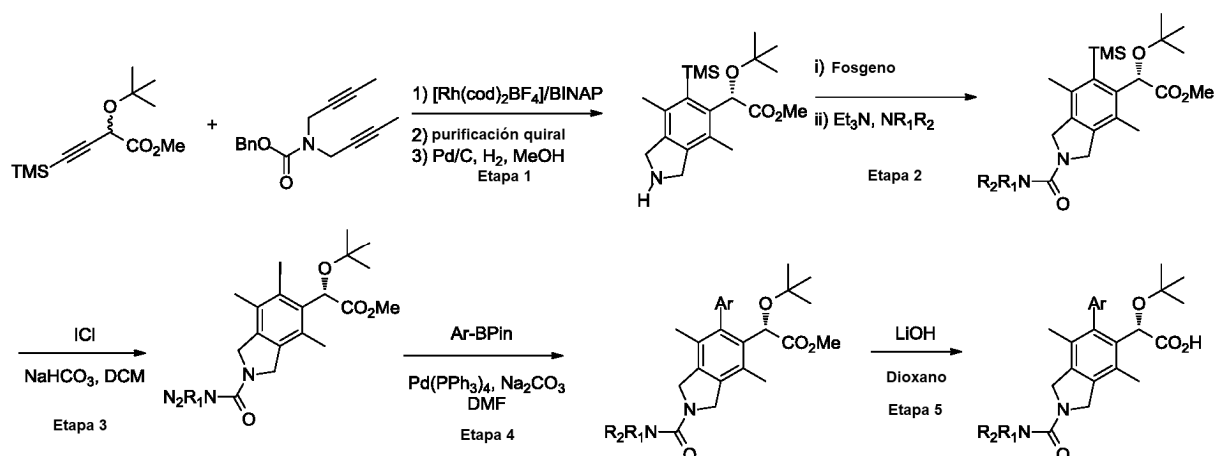
15 **Ejemplo 311:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acético



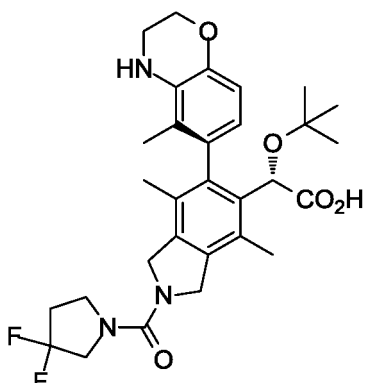
RMN ^1H (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,42-7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,01 (d, 2H), 4,74 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 2,13-2,35 (m, 3H), 1,69-1,87 (m, 6H), 1,13 (d, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 565,3 (M+1).

5

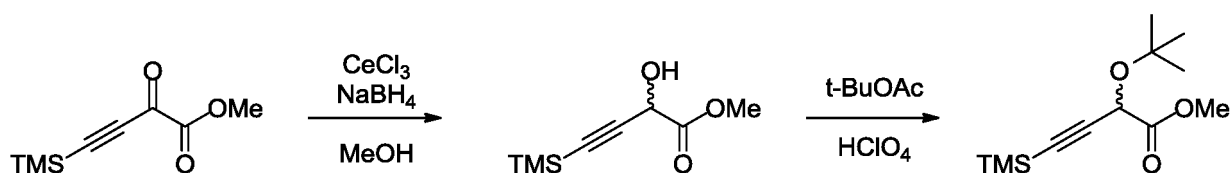
Esquema 5



Ejemplo 312: Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acético.



10 *rac*-2-(terc-Butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo



2-Hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo. Una solución de 2-oxo-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo (485 mg, 2,63 mmol) en metanol (20 ml) se trató con heptahidrato de cloruro de cerio (III) (1,226 mg, 3,29 mmol), seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (49,8 mg, 1,316 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaBH₄ adicional (25 mg) (15:05) y después otra porción (20 mg, 15:25). Después de 10-15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. Se añadió HCl 1 N y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 24 g, hexanos al 0-20 %/EtOAc) para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 4,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,19 (s, 9H).

2-(*terc*-Butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo. Una solución de 2-hidroxi-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo (92 mg, 0,494 mmol) en acetato de *t*-butilo (15 ml) se trató con ácido perclórico (0,119 ml, 1,976 mmol). Un tapón de vidrio esmerilado se colocó en el matraz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite de color rosado. El residuo se usó en bruto en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 4,75 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,17 (s, 9H).

15 Etapa 1

5-(1-(*terc*-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolina-2-carboxilato de (*S*)-bencilo. Se suspendieron [Rh(cod)₂]BF₃ (0,335 g, 0,825 mmol) y (+/-) BINAP (0,514 g, 0,825 mmol) en diclorometano (36 ml) y se agitaron durante 5 min. Después, la mezcla se purgó con H₂ durante 1 min y se agitó en H₂ a 1 atm (0,101 MPa). Después de 1 h, se añadió 2-(*terc*-butoxi)-4-(trimetilsilil)but-3-inoato de metilo (1 g, 4,13 mmol) en DCM (2 ml), seguido de la adición gota a gota de 2 eq. de diino durante 90 min. La reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de 2 eq adicionales de diino durante un período de 90 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g de SiO₂, EtOAc al 0-30 %-ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 79 %). La mezcla racémica se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa (CO₂ modificado por MeOH al 20 % en cualquiera de Cell2 o CC4, 140 bar (14 MPa), 40 °C, 2 ml/min). El material se disolvió en una mezcla 3:1 de MeOH/CHCl₃ a 75 mg/ml y se preparó (15 mg/200 ul de inyección en CC4 21,20×150 mm) para proporcionar 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolina-2-carboxilato de (*S*)-bencilo (>99 % ee). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,49 - 7,32 (m, 5H), 5,66 (s. a., 1H), 5,33 - 5,19 (m, 2H), 4,80 - 4,62 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 113,1 Hz, 3H), 2,23 (d, *J* = 10,8 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 0,50 (s. a., 9H) CLEM (EN+) (*m/z*): 498,4 (M+1).

2-(*terc*-Butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo. Una solución de 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolina-2-carboxilato de (*S*)-bencilo (150 mg, 0,301 mmol) en metanol (3 ml) se trató con Pd/C (32,1 mg, 0,030 mmol). La suspensión se agitó en una atmósfera de H₂ durante 40 min, después se filtró través de celite. La torta del filtro se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,303 mmol, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,65 (s. a., 1H), 4,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,48 (s. a., 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 364 (M+1).

Etapa 2

2-(*terc*-Butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo. Una solución enfriada con hielo de fosgeno (al 20 % en tolueno) (1,353 ml, 2,5575 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (372 mg, 1,023 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml). La solución púrpura resultante se agitó en baño de hielo durante 20 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 50 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de carbamoilo en forma de un aceite de color verde. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con piridina (0,091 ml, 1,125 mmol), Et₃N (1,069 ml, 7,6725 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina, clorhidrato (0,734 g, 5,115 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y después a temperatura ambiente. Después de 18 h la reacción se diluyó con agua con hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (479,6 mg, 0,966 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de una espuma de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,64 (s. a., 1H), 4,83 - 4,60 (m, 4H), 3,83 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 5H), 2,46 - 2,30 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,49 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 497,52 (M+1)

Etapa 3

2-(*terc*-Butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo. Una mezcla enfriada con hielo de 2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetilsilil)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (479,6 mg, 0,966 mmol, rendimiento del 94 %) y bicarbonato de sodio (0,859 g, 10,23 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató gota a gota con ICl (1 M en DCM) (1,030 ml, 1,03 mmol) durante 20 min y se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación con cromatografía en

columna (EtOAc al 0-70 %/hexano) proporcionó 2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (413,1 mg, 0,751 mmol, rendimiento del 73,4 %) (N35491-7-3) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,91 (s, 1H), 4,87 - 4,58 (m, 4H), 3,83 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 5H), 2,47 - 2,33 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 551,37 (M+1).

5 Etapa 4

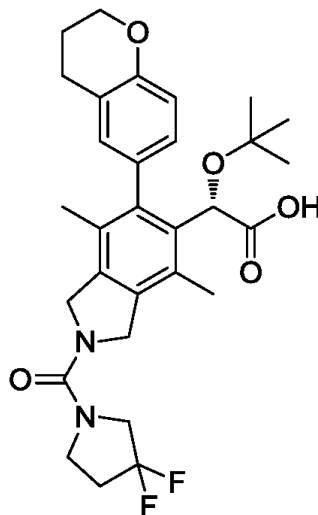
2-(*terc*-Butoxi)-2-((*M*)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo. Una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (70 mg, 0,127 mmol) y 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazina (52,5 mg, 0,191 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1,3 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 min, se trató con Na₂CO₃ 2 M (0,191 ml, 0,382 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (14,70 mg, 0,013 mmol) y se irradió en el microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó el compuesto del título (38,9 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 53,5 %) en forma de un aceite de color marrón claro. CLEM (*m/z*) EN+ = 594,47 (M+Na).

Etapa 5

Ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-((*M*)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acético. Se trató 2-(*terc*-butoxi)-2-((*M*)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acetato de (*S*)-metilo (38,9 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 53,5 %) (N35491-10-2) en 1,4-dioxano (1 ml) con LiOH 2 M (0,340 ml, 0,68 mmol), se agitó a 70 °C durante 9 horas y después se concentró. La purificación con HPLC de fase inversa (MeCN al 20-85 %/H₂O-TFA al 0,1 %) proporcionó ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)isoindolin-5-il)acético (25 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 65,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 4,33 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); CLEM (*m/z*) ES = 556,52 (M-1).

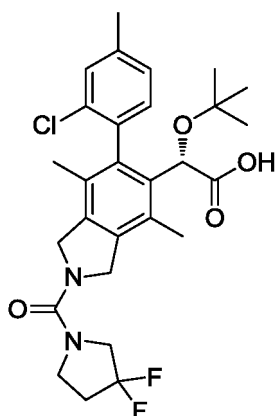
Los Ejemplos 313 - 322 se fabricaron de una manera similar a la del Ejemplo 312.

Ejemplo 313: Ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-(6-(*croman*-6-il)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



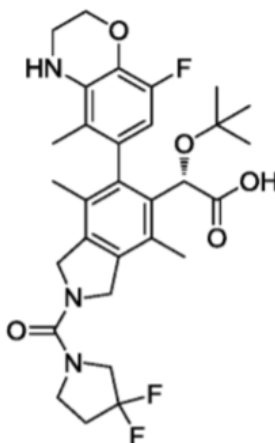
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de atropisómeros) δ ppm 7,16 - 7,05 (m, 1H), 6,95-6,76 (m, 2H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 4H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 113,2 Hz, 2H), 3,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 2,52 - 2,38 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 1085,88 (2M+1).

Ejemplo 314: Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 4H), 3,92 (t, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 535,47 (M+1).

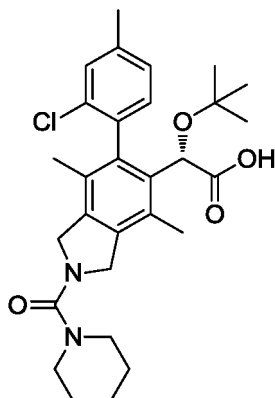
- 5 **Ejemplo 315:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 6,29 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,78 (d, 4H), 4,35 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 576,3 (M+1).

10

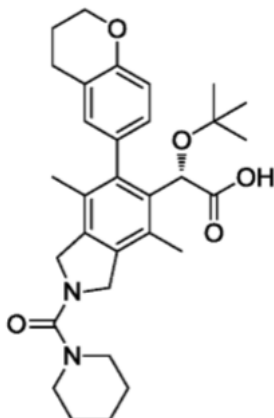
- Ejemplo 316:** *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metilfenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 11,5$ Hz, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 6H), 1,11 (s, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 513,50 (M+1).

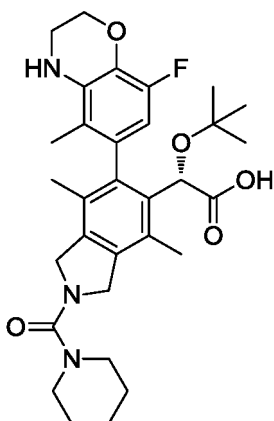
15

Ejemplo 317: *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*



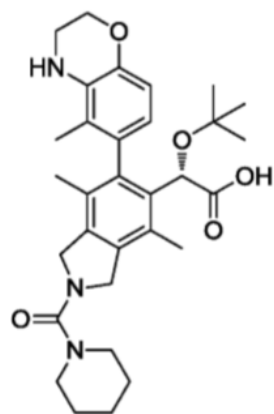
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla de atropisómeros) δ ppm 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,94-6,77 (m, 2H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 4H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 2,96 - 2,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 6H), 1,03 - 0,93 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 521,56 (M+1).

Ejemplo 318: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*



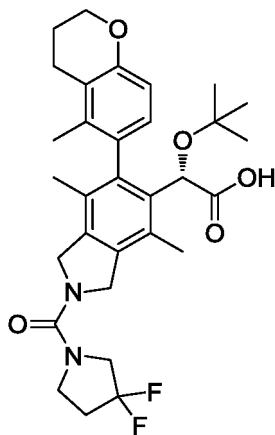
10 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 6,28 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,69-4,83 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,31 (s. a., 4H), 2,26 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,64 (s. a., 6H), 1,12 (s, 9H). CLEM (EN+) (*m/z*): 554,3 (M+1).

Ejemplo 319: *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético*



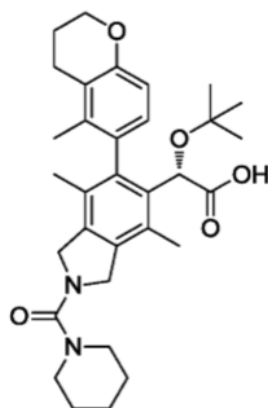
15 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 6,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,30 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,67 (s. a., 6H), 1,08 (s, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 536,56 (M+1).

Ejemplo 320: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metilcroman-6-il)isoindolin-5-il)acético



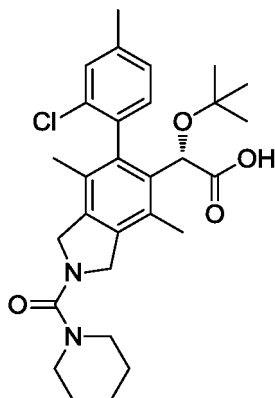
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla 3:1 de atropisómeros) δ ppm 7,15 - 6,76 (m, 1H), 6,75 - 6,65 (m, 1H), 5,08 (s, 0,25H), 5,04 (s, 0,75H), 4,86 - 4,75 (m, 4H), 4,19 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 5H), 02/20-02/03 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 6H), 1,15 - 0,93 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 557,53 (M+1).

Ejemplo 321: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(5-metilcroman-6-il)-2-(piperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético



10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) (mezcla 3: 1 de atropisómeros) δ ppm 7,13 - 6,76 (m, 1H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 4H), 4,28 - 4,09 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 4H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,62 (m, 6H), 1,15 - 0,94 (m, 9H); CLEM (*m/z*) EN+ = 535,55 (M+1).

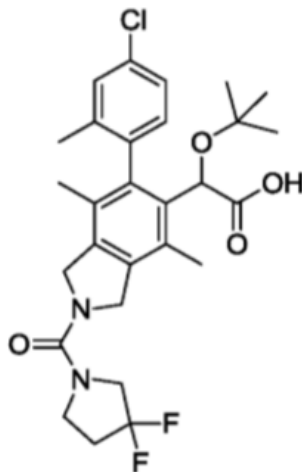
15 **Ejemplo 322:** Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metilfenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)isoindolin-5-il)acético



RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,47 - 7,32 (m, 1,4H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 0,6H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 4H), 3,37 (s. a., 4H), 2,50 - 2,32 (m, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,69 (s. a., 6H), 1,11 (s, 6H), 1,02 (s, 3H); CLEM (m/z) EN+ = 513,48 (M+1).

5 **Ejemplo 323:** Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

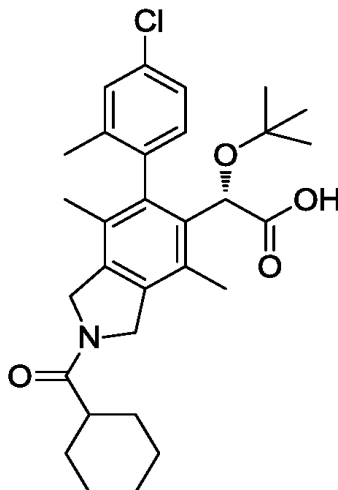
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 100.



10 RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 4,95-5,17 (m, 1H), 4,78 (d, 4H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 5H), 1,96-2,10 (m, 3H), 1,70-1,83 (m, 3H), 1,02-1,15 (m, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 557,64/559,38 (M+23).

Ejemplo 324: Ácido (2S)-2-(*terc-butoxi*)-2-(6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(ciclohexanocarbonil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

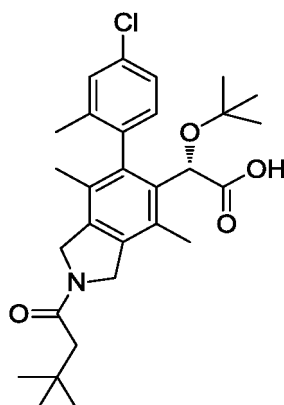
El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 103.



15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,38 - 7,52 (m, 3 H), 7,13 (d, $J = 7,18$ Hz, 1H), 5,06 (s. a., 1H), 2,43 - 2,57 (m, 1H), 4,68 - 4,91 (m, 4 H), 2,28 (d, 3 H), 1,89 (d, 3 H), 1,82 (d, 4 H), 1,73 (s. a., 1H), 1,61 (d, 2 H), 1,30 - 1,46 (m, 3 H), 1,01 (s, 9 H). CLEM (EN+) (m/z): 498,5 (M+1).

Ejemplo 325: Ácido (2S)-2-(*terc-butoxi*)-2-(6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

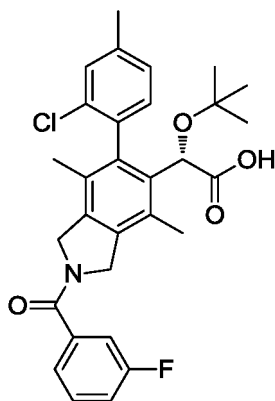
20 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 103.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,49 - 7,39 (m, 3 H), 7,13 (s. a., 1H), 5,06 (s. a., 1H), 4,88 - 4,72 (m, 4 H), 2,36 - 2,30 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 1,13 (d, 9 H), 1,01 (s, 9H). CLEM (EN+) (m/z): 486,46/488,39 (M+1)

Ejemplo 326: Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(3-fluorobenzoil)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)acético

5 El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del Ejemplo 103.



RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) (mezcla de rotámeros y atropisómero) δ ppm 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,96-6,80 (m, 1H), 5,35 - 4,88 (m, 3H), 4,84 - 4,65 (m, 2H), 2,53 - 2,26 (m, 6H), 2,00 - 1,67 (m, 3H), 1,20 - 1,03 (m, 9H); CLEM (m/z) EN+ = 524 (M+1).

10 ACTIVIDAD ANTI-VIH

Ensayo de MT4

Los valores de citotoxicidad y actividad antivírica frente al VIH para compuestos de la invención de la Tabla 1 se midieron en paralelo en la estirpe celular transformada por HTLV-1 MT4 basándose en el procedimiento descrito anteriormente (Hazen y col., 2007, *In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecaNavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV* (Hazen y col., "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecaNavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV", *Antimicrob. Agents Chemother* 2007, 51: 3147-3154; y Pauwels y col., "Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for the detection of antiviral compounds against the AIDS virus", *J. of Virological Methods* 1987, 16: 171-185)

Se midió la actividad de la luciferasa 96 horas más tarde mediante la adición de un CellTiter-Glo (Promega, Madison, Wis.). Los datos de porcentaje de inhibición de la protección celular se representaron gráficamente en relación con ningún control de compuesto. En las mismas condiciones, se determinó la citotoxicidad de los compuestos usando CellTiter-Glo™ (Promega, Madison, Wis). Las CI_{50} se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos usando dilución en serie con factor de dilución 3-4 para cada compuesto, que se prolonga en un intervalo de concentraciones > 1000 veces.

Estos valores se representaron frente a las concentraciones molares de compuesto usando la ecuación logística estándar de cuatro parámetros:

$$y = ((V_{\text{máx}} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$$

en la que:

Y₂ = y mínimo n= factor de pendiente
 V_{máx} = y máximo x = concentración de compuesto [M]
 K = CE₅₀

- 5 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo MT4, se descubrió que los compuestos tenían los valores de CI₅₀ que se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI₅₀ (uM)
1	0,035
2	0,036
3	0,04
4	0,033
5	0,042
6	2977
7	0,004
8	0,005
9	0,098
10	0,071
11	0,174
12	0,82
13	0,044
14	0,118
15	2,133
16	0,062
17	1,28
18	0,075
19	0,34
20	0,115
21	0,04
22	0,02
23	0,203
24	0,012
25	0,946
26	0,054
27	0,932
28	0,094
29	0,184
30	0,047
31	0,203
32	0,723
33	0,616
34	0,086
35	0,012
36	0,037
37	0,723
38	1,230
39	0,872
40	3,427
41	0,050
42	0,025
43	0,937
44	3,350

(continuación)

Ejemplo	Cl₅₀ (uM)
45	0,043
46	4,077
47	0,044
48	0,573
49	0,100
50	0,029
51	0,044
52	0,018
53	0,051
54	0,288
55	0,086
56	0,012
57	0,044
58	0,350
59	0,279
60	0,014
61	0,038
62	0,044
63	0,015
64	0,106
65	0,010
66	0,006
67	0,055
68	0,008
69	0,014
70	0,034
71	0,276
72	0,01 6
73	0,026
74	0,021
75	0,034
76	0,012
77	0,160
78	0,126
79	0,231
80	0,381
81	0,016
82	0,014
83	0,006
84	0,011
85	0,120
86	1,163
87	0,005
88	0,018
89	0,011
90	0,267
91	0,013
92	0,016
93	0,007
94	0,044

(continuación)

Ejemplo	CI₅₀ (uM)
95	0,778
96	0,014
97	0,144
98	2,296
99	0,045
100	0,005
101	0,003
102	0,002
103	0,002
104	0,002
105	0,014
106	0,143
107	0,007
108	0,006
109	0,036
110	0,006
111	0,016
112	0,029
113	0,010
114	0,005
115	0,006
116	0,031
117	0,017
118	0,014
119	0,003
120	0,003
121	0,004
122	0,003
123	0,004
124	1,090
125	0,015
126	0,013
127	0,318
128	8,539
129	0,014
130	0,041
131	0,019
132	0,021
133	0,005
134	0,006
135	0,023
136	0,002
137	0,002
138	0,002
139	0,037
140	0,002
141	0,004
142	0,031
143	0,004
144	0,005
145	0,002

(continuación)

Ejemplo	CI₅₀ (uM)
146	0,003
147	0,013
148	0,009
149	0,002
150	0,004
151	0,005
152	0,002
153	0,004
154	0,008
155	0,048
156	0,003
157	0,003
158	0,002
159	0,002
160	0,004
161	0,003
162	0,002
163	0,004
164	0,004
165	0,108
166	0,027
167	0,004
168	0,011
169	0,002
170	0,002
171	0. 0 02
172	0,007
173	0,003
174	0,004
175	0,005
176	0,004
177	0,002
178	0,002
179	0,004
180	0,004
181	0,005
182	0,005
183	0,004
184	0,002
185	0,004
186	0,002
187	0,003
188	0,004
189	0,004
190	0,005
191	0,002
192	0,005
193	0,005
194	0,011
195	0,003
196	0,002

(continuación)

Ejemplo	CI₅₀ (uM)
197	0,004
198	0,005
199	0,004
200	0,011
201	0,387
202	0,124
203	0,063
204	0,665
205	0,004
206	0,005
207	0,004
208	0,004
209	0,023
210	0,014
211	0,005
212	0,002
213	0,003
214	0,003
215	0,010
216	0,004
217	0,012
218	0,011
219	0,004
220	0,004
221	0,004
222	0,004
223	0,013
224	0,044
225	0,005
226	0,005
227	0,014
228	0,013
229	0,005
230	0,111
231	0,037
232	0,148
233	0,012
234	0,026
235	0,005
236	0,005
237	0,067
238	0,940
239	0,016
240	0,121
241	0,025
242	0,013
243	0,018
244	0,014
245	0,026
246	0,005
247	0,005

(continuación)

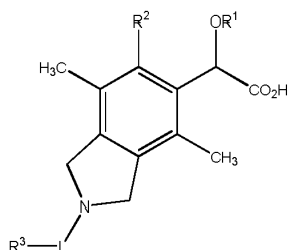
Ejemplo	CI₅₀ (uM)
248	0,005
249	0,005
250	0,004
251	0,003
252	0,004
253	0,012
254	0,004
255	0,013
256	0,740
257	0,134
258	0,015
259	0,020
260	0,015
261	0,004
262	0,005
263	0,006
264	0,009
265	0,004
266	0,126
267	3,463
268	0,014
269	0,116
270	0,004
271	0,008
272	0,086
273	0,004
274	0,297
275	0,005
276	0,016
277	0,014
278	0,005
279	0,004
280	0,008
281	0,017
282	0,007
283	0,013
284	0,048
285	0,002
286	0,011
287	0,005
288	0,015
289	0,014
290	2,558
291	0,005
292	0,005
293	0,004
294	0,004
295	0,009
296	0,005
297	0,042
298	0,024

(continuación)

Ejemplo	CI₅₀ (uM)
299	0,014
300	0,040
301	0,005
302	0,004
303	0,005
304	0,004
305	0,002
306	0,038
307	0,004
308	0,004
309	0,004
310	0,018
311	0,015
312	0,006
313	0,004
314	0,004
315	0,015
316	0,041
317	0,003
318	0,005
319	0,004
320	0,003
321	0,002
322	0,005
323	0,013
324	0,013
325	0,013
326	0,005

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

- 5 R^1 es alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es arilo C_{5-14} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclo C_{2-9} o heteroarilo C_{2-9} , en la que cada grupo R^2 está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} o alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} en la que dicho alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} están unidos a átomos de carbono adyacentes en dicho arilo C_{5-14} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclo C_{3-9} o heteroarilo C_{5-9} para formar un anillo condensado;
 10 L es un enlace, $-CH_2(CO)-$, $-alquileno C_{1-3}-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NH)-$, $-C(O)NH-$, $C(O)NHCH_2-$, $-C(O)N-$, $-C(O)OCH_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)C(O)-$, $-SO_2-NH-$ o $-CH_2C(O)-$;
 R^3 es H, CN, alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-14} , CH_2 -arilo C_{5-14} , CH_2 -cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} , espirocicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclo C_{2-9} o heteroarilo C_{2-9} , en la que cada grupo R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , heterociclo unido C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^4$, $-C(O)NHR^4$, arilo C_{5-14} , heteroalquilo C_{1-6} , $-B(OH)_2$, heterociclo C_{2-9} , heteroarilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , o dos sustituyentes unidos a átomos adyacentes pueden unirse entre sí para formar un anillo condensado y ese anillo condensado puede estar opcionalmente sustituido con R^4 ;
 15 R^4 es CN, halo, $-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{2-9} o arilo C_{5-14} ;
 20 y en la que cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo y heteroalquileno comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N, B u O.

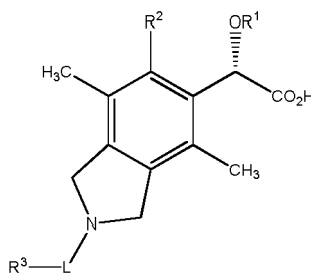
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^1 es t-butilo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-2 en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 en el que R^2 es fenilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo, $-CH_2-CH_2CH_2O-$ en el que dicho $-CH_2CH_2CH_2O-$ está unido a átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico, o $-NHCH_2CH_2O-$ en el que dicho $-NHCH_2CH_2O-$ está unido a átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico.

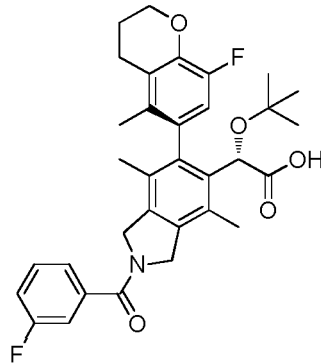
30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 en el que R^3 es alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} o fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5 en el que la estereoquímica en el carbono al que está unido OR^1 es como se representa a continuación

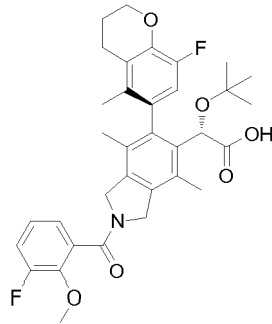


35

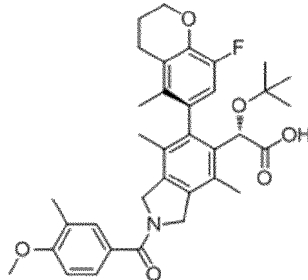
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el compuesto es



8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el compuesto es



9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el compuesto es



5

10. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10.

10 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un paciente mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*.

13. La composición farmacéutica para su uso de la Reivindicación 12 en la que dicha infección vírica está mediada por el virus del VIH.

14. Un compuesto o sal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia médica.

15 15. Un compuesto o sal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un ser humano.

16. El uso de un compuesto o sal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un ser humano.