

DERIVADOS DE INSOINDOLINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de isoindolina
5 sustituida, a composiciones farmacéuticas, y a métodos de uso de
los mismos para: (i) inhibir la replicación del virus de
inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto infectado con VIH, o
(ii) tratar a un sujeto infectado con VIH, mediante la administración
de estos compuestos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a
la contracción de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida
(SIDA). El número de casos de VIH continúa elevándose, y
15 actualmente más de veinticinco millones de individuos en todo el
mundo padecen del virus. En la actualidad, la supresión a largo
plazo de la replicación viral con fármacos anti-retrovirales es la única
opción para el tratamiento de la infección por el virus de
inmunodeficiencia humana (VIH)-1. En realidad, la United States
20 Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y
Fármacos de los Estados Unidos) ha aprobado veinticinco fármacos
de seis clases diferentes de inhibidores, los cuales ha mostrado
aumentar mucho la sobrevivencia y calidad de vida de los pacientes.
Sin embargo, todavía se requieren terapias adicionales debido a las
25 interacciones indeseables de fármaco-fármaco; a las interacciones

de fármaco-alimento; a la falta de adherencia a la terapia; y a la resistencia al fármaco debido a la mutación del objetivo enzimático.

Actualmente, casi todos los pacientes positivos para VIH se tratan con regímenes terapéuticos o combinaciones de fármacos anti-retrovirales denominadas como terapia anti-retroviral altamente activa ("HAART"). Sin embargo, las terapias HAART son con frecuencia complejas debido a que a menudo se debe administrar al paciente una combinación de diferentes fármacos diariamente para evitar el rápido surgimiento de variantes de VIH-1 resistentes a los fármacos. A pesar del impacto positivo de las HAART en la sobrevivencia de los pacientes, todavía se puede presentar la resistencia a los fármacos. El surgimiento de aislados de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos tiene serias consecuencias clínicas, y se debe suprimir con un nuevo régimen de fármacos, conocido como terapia de rescate.

Los lineamientos actuales recomiendan que la terapia de rescate incluya cuando menos dos, y de preferencia tres, fármacos completamente activos. Típicamente, las terapias de primera línea combinan tres a cuatro fármacos dirigidos a las enzimas virales de transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para la terapia de rescate es administrar diferentes combinaciones de fármacos a partir de la misma clase mecánica que permanezcan activos contra los aislados resistentes. Sin embargo, las opciones para este planteamiento con frecuencia son limitadas, debido a que las mutaciones resistentes a menudo confieren una amplia resistencia

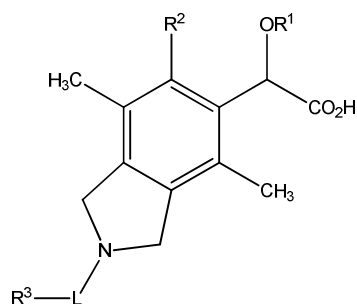
cruzada a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente han llegado a estar disponibles estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de los inhibidores de fusión, entrada, e integrasa. Sin embargo, ya se ha reportado la resistencia a las tres nuevas clases de fármacos tanto en el laboratorio como en los pacientes. Por consiguiente, el éxito sostenido del tratamiento de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 con fármacos anti-retrovirales requerirá del desarrollo continuo de fármacos nuevos y mejorados con nuevos objetivos y mecanismos de acción.

Por ejemplo, durante la última década, se ha reportado inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen como objetivo la interacción de proteína-proteína entre la integrasa de HIV-1 y el factor de crecimiento derivado del epitelio de lente/p75 ("LEDGF"). El LEDGF es un co-factor de transcripción celular de la integrasa de VIH-1 que promueve la integración viral del ADNc viral transcrito inversamente en el genoma de la célula huésped, mediante la unión del complejo de pre-integración a la cromatina. Debido a su función crucial en las primeras etapas de replicación del VIH, la integración entre el LEDGF y la integrasa representa otro objetivo atractivo para la terapia de VIH con fármacos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Dicho de una manera breve, en un aspecto, la presente invención da a conocer los compuestos de la Fórmula I:

5



Fórmula I

en donde:

10 R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es arilo de 5 a 14 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 2 a 9 átomos de carbono, o heteroarilo de 2 a 9 átomos de carbono, en donde cada grupo R^2 está opcionalmente
 15 sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroalquileno de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroalquileno de 1 a 6 átomos de carbono se enlazan a los átomos de carbono adyacentes sobre el
 20 arilo de 5 a 14 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 9 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono para formar un anillo fusionado;

25 L es un enlace, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, -alquileno de 1 a 3 átomos de

carbono-, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{C}(\text{S})$ -, $-\text{C}(\text{NH})$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{SO}_2\text{-NH}$ -, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -;

R^3 es H, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 5 a
 14 átomos de carbono, CH_2 -arilo de 5 a 14 átomos de carbono, CH_2 -
 5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos
 de carbono, espirocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 2 a 9
 átomos de carbono, o heteroarilo de 2 a 9 átomos de carbono, en
 donde cada grupo R^3 está opcionalmente sustituido por uno a cuatro
 10 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, heterociclo puenteado de 2 a 8 átomos de
 carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1
 a 3 átomos de carbono, $-\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, arilo de 5 a 14 átomos de carbono,
 15 heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{B}(\text{OH})_2$, heterociclo de 2
 a 9 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes
 enlazados a los átomos adyacentes pueden enlazarse entre sí para
 formar un anillo fusionado y ese anillo fusionado puede estar
 20 opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^4 es CN, halógeno, $-\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de
 carbono, heterociclo de 2 a 9 átomos de carbono, o arilo de 5 a 14
 átomos de carbono;

25 y en donde cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo, y

heteroalquileno comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N, B, u O.

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

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

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un método para el tratamiento de una infección viral en un paciente, mediada
10 cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus del virus, el cual comprende administrar al paciente, una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la infección viral es mediada por el virus de inmunodeficiencia humana
15 (VIH).

En otro aspecto, una modalidad particular de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto infectado con VIH, el cual comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I,
20 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En todavía otro aspecto, una modalidad particular de la presente invención proporciona un método para inhibir el progreso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto en riesgo de tener infección con VIH, el cual comprende
25 administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de la Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esas y otras modalidades se describen adicionalmente en el siguiente texto.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para prevenir o tratar una infección viral en un mamífero, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus del virus, cuyo método comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con dicha infección viral o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto como se define en la Fórmula I, en donde este virus es un virus VIH, y el cual comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra un virus VIH, en donde el agente activo contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se selecciona a partir del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleotídicos; inhibidores de proteasa; inhibidores de entrada, unión y fusión; inhibidores de integrasa; inhibidores de maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De preferencia R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. De una manera muy preferible, R^1 es terbutilo.

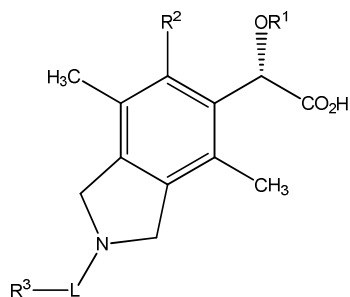
De preferencia R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. De una manera muy preferible, R^2 es fenilo sustituido por uno a cuatro

25

sustituyentes seleccionados a partir de flúor, metilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ en donde el $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ está enlazado a los átomos de carbono adyacentes sobre el fenilo para formar un anillo bicíclico, o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ en donde el $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ está enlazado a los átomos de carbono adyacentes sobre el fenilo para formar un anillo bicíclico.

De preferencia R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, naftilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, o tetrahidro-piraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{O}-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o fenilo.

De preferencia, la estereoquímica sobre el átomo de carbono con el que se enlaza OR^1 es como se ilustra a continuación.



20

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas a partir de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia e incluyen, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetra-alquil-amonio, y cuando la molécula

25

contiene una funcionalidad básica, a las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Las sales adecuadas incluyen aquéllas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores),
5 Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

EJEMPLOS

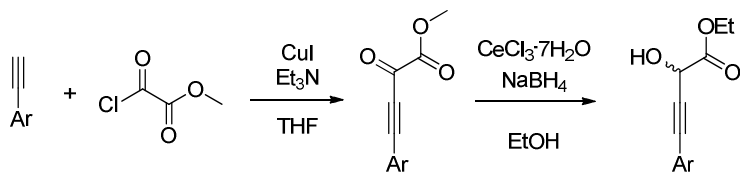
10 Los compuestos de esta invención se pueden hacer mediante una variedad de métodos, incluyendo los métodos sintéticos convencionales bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se estipulan más adelante y luego se preparan los compuestos específicos de la invención en los ejemplos de
15 procesamiento.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de elaborar y utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos de ninguna
20 manera sirven para limitar el verdadero alcance de la invención, sino que más bien se presentan para propósitos ilustrativos. En los Ejemplos que se encuentran más adelante y en los esquemas sintéticos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado
25 generalmente aceptado.

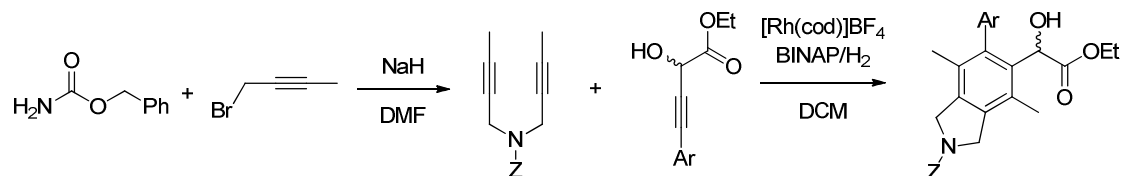
	aq.	=	acuoso
	μL	=	microlitros
	μM	=	micromolar
5	RMN	=	resonancia magnética nuclear
	boc	=	terbutoxi-carbonilo
	br	=	amplia
	Cbz	=	benciloxi-carbonilo
	d	=	doblete
10	δ	=	cambio químico
	$^{\circ}\text{C}$	=	grados Celsius
	DCM	=	dicloro-metano (DCM)
	dd	=	doblete de dobletes
	DMEM	=	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
15	DMF	=	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
	EtOAc	=	acetato de etilo
	g	=	gramos
	h o hr	=	horas
20	HCV	=	virus de hepatitis C
	HPLC	=	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	Hz	=	hertz
	IU	=	Unidades Internacionales
25	IC_{50}	=	concentración inhibidora en una

			inhibición del 50 por ciento
	J	=	constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique de otra manera)
	m	=	multiplete
5	M	=	molar
	M+H ⁺	=	pico de espectro de masas progenitor más H ⁺
	mg	=	miligramos
	min	=	minutos
10	mL	=	mililitros
	mM	=	milimolar
	mmol	=	milimoles
	MS	=	espectro de masas
	nm	=	nanomolar
15	ppm	=	partes por millón
	c.s.	=	cantidad suficiente
	s	=	singulete
	RT	=	temperatura ambiente
	sat.	=	saturado
20	t	=	triplete
	TFA	=	ácido trifluoro-acético
	Z	=	benciloxi-carbonilo

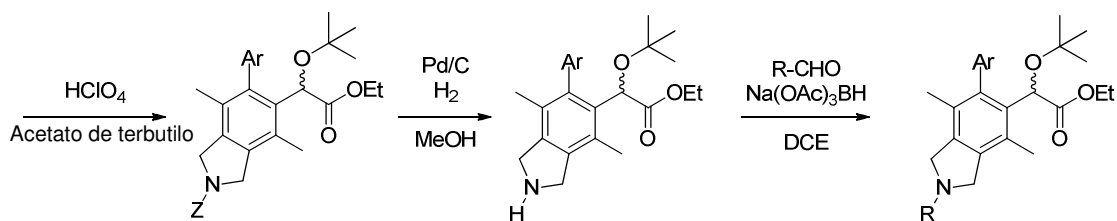
Esquema 1



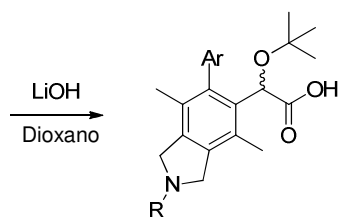
5



10

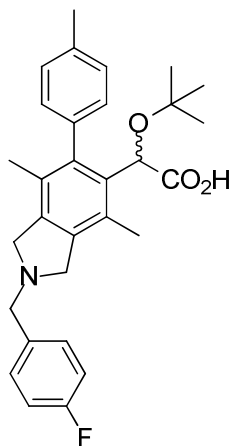


15



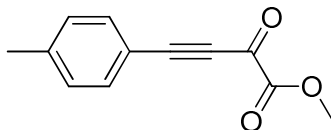
Ejemplo 1: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20



25

Paso 1: 2-oxo-4-(p-tolil)-but-3-inoato de metilo

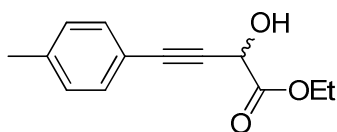


5

Una suspensión de CuI (0.1 equivalente, 1.722 milimoles, 0.328 gramos) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) se trató con Et₃N (3 equivalentes, 51.7 milimoles, 7.20 mililitros), y se agitó hasta que se formó una solución incolora. Entonces, se agregaron 1-etinil-4-metil-benceno (1.0 equivalente, 17.22 milimoles, 2.183 mililitros), y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (2.0 equivalentes, 34.4 milimoles, 3.17 mililitros), y la mezcla de reacción amarilla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta obtener un sólido color café. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (2.32 gramos, 67 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). LCMS (ES+) (m/z): 203.15 (M+H).

25

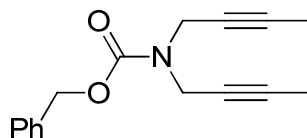
Paso 2: 2-hidroxi-4-(p-tolil)-but-3-inoato de etilo



Una solución de 2-oxo-4-(p-tolil)-but-3-inoato de metilo (1.0
 5 equivalente, 200 miligramos, 0.989 milimoles) en etanol (5 mililitros)
 se trató con $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.25 equivalentes, 0.461 gramos, 1.23
 milimoles), y entonces se agregó en porciones NaBH_4 (0.5
 equivalentes, 0.47945 milimoles, 19 miligramos. Después de 15
 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se
 10 apagó con HCl diluido y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3
 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,
 se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material crudo se
 purificó mediante cromatografía en columna (del 0 al 100 por ciento
 de EtOAc-hexanos), para proporcionar un aceite color naranja. (122
 15 miligramos, 57 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)
 δ 7.34-7.32 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 4.34 (q, 2H),
 3.07 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, 3H). LCMS (ES+) (m/z): 219.81
 (M+H).

Paso 3: Di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo

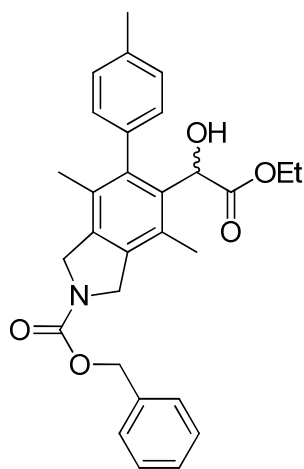
20



A una suspensión de NaH (27.8 milimoles, 1.11 gramos,
 dispersión al 60 por ciento) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (100
 25 mililitros), se le agregó 1-bromo-but-2-ino (27.1 milimoles, 2.375

mililitros). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se agregó por goteo una solución de carbamato de bencilo (13.23 milimoles, 2.0 gramos) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) durante 25 minutos. Se removió el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo. La mezcla se extrajo con éter (100 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mililitros, 4 veces), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.94 gramos, 58 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 1.81 (s, 6H). LCMS (ES+) (m/z): 256.8 (M+H).

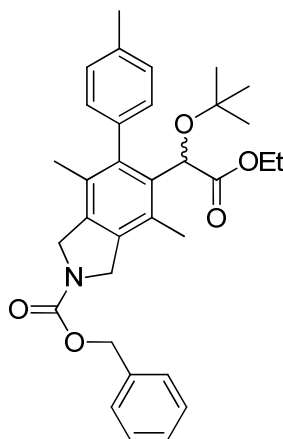
Paso 4: 5-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo



A un matraz secado al horno bajo N₂ se le agregaron BINAP racémico (342 miligramos, 0.550 milimoles), y Rh[(COD)₂]BF₄ (223 miligramos, 0.550 milimoles) en dicloro-metano (DCM) seco (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se burbujeó gas de H₂ a través de la solución, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂. Después de 1 hora, se agregó una solución de 2-hidroxi-4-(p-tolil)-but-3-inoato de etilo (400 miligramos, 1.833 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), seguida por la adición por goteo de una solución de di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo (515 miligramos, 2.016 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (555 miligramos, 64 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 474.21 (M+H).

Paso 5: 5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo

5



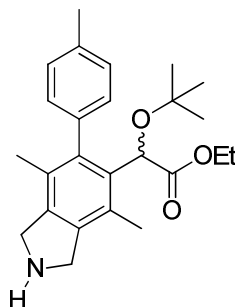
10 A una solución de 5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (76 miligramos, 0.1603 milimoles) en acetato de terbutilo (40 mililitros), se le agregó ácido perclórico (0.4809 mililitros, 70 por ciento). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó

15 a 8 con NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (H:EA), para proporcionar un aceite

20 transparente (50 miligramos, 59 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 530.18 (M+1).

25

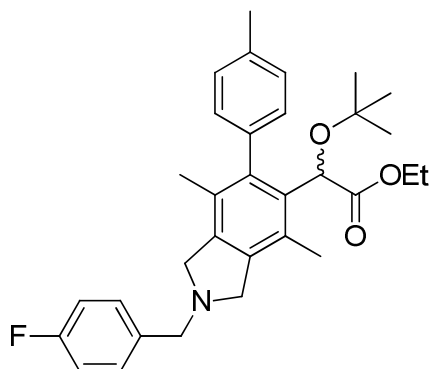
Paso 6: 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo



Una solución de 5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (352 miligramos, 0.665 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros) se desgasificó con N₂ durante 15 minutos y se trató con Pd/C (70 miligramos). Se burbujeó un globo de H₂ a través de la mezcla de reacción, en cuyo tiempo, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se burbujeó entonces con N₂ durante 15 minutos y se filtró a través de un cojín de Celite, enjuagando con metanol (MeOH) y dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color púrpura (277 miligramos, 100 por ciento). ¹H RMN (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). LCMS (ES⁺) (m/z): 396.35 (M+1).

Paso 7: 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

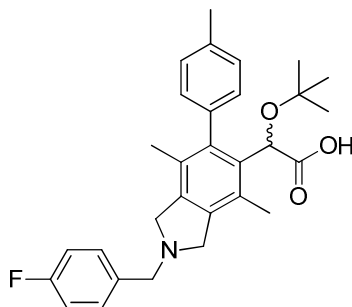
5



A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (427 miligramos, 1.080 milimoles) en dicloro-etano (10 mililitros), se le agregó 4-fluoro-benzaldehído (1.5 equivalentes, 1.619 milimoles, 0.171 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante unos cuantos minutos a temperatura ambiente, y se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1.5 equivalentes, 1.619 milimoles, 343 miligramos). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (H:EA), para proporcionar un aceite color púrpura (377 miligramos, 70 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 504.38 (M+1).

25

Paso 8: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



5

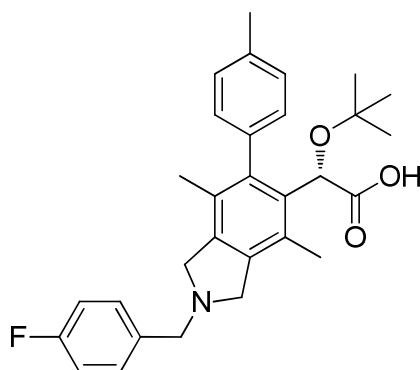
A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (15 miligramos, 0.030 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros), se le agregó LiOH (0.596 mililitros, 0.596 milimoles, 1 M), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó utilizando HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar un sólido blanco (8 miligramos, 57 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z):476.04 (M+1).

20

Ejemplo 2: (S)-Ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

5



10

15

Una muestra de *ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético* se purificó utilizando un CC4 (250 x 30 milímetros de diámetro interno, 5 micras; ES Industries, Berlín Occidental, NJ), bajo condiciones súper-críticas mantenidas a 40°C, 140 bar, con CO₂ modificado con metanol/dietil-amina (10 por ciento de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 por ciento, 90 por ciento de CO₂) suministrado a una velocidad de flujo combinada de 90 mililitros/minuto en un sistema de SFC de preparación PIC (PIC Solution; Avignon, Francia). Las recolecciones desencadenadas se hicieron utilizando un detector de UV-Vis de longitud de onda seleccionable Knauer a 220 nanómetros.

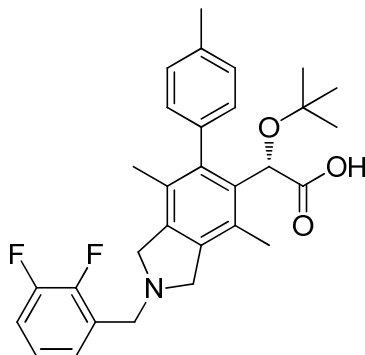
20

25

La pureza quiral se determinó mediante HPLC analítica quiral sobre una columna CC4 (250 x 4.6 milímetros de diámetro interno (i.d.), 5 micras; ES Industries, Berlín Occidental, NJ), bajo condiciones súper-críticas mantenidas a 40°C, 140 bar, con CO₂ modificado con metanol/dietil-amina (10 por ciento de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 por ciento, 90 por ciento de CO₂) suministrado a una velocidad de flujo combinada de 2 mililitros/minuto en un sistema de SFC Aurora Fusion A5 Evolution (Agilent Technologies,

Santa Clara, CA) equipado con un detector DAD y monitoreado a 220 nanómetros. El tiempo de retención del compuesto del título bajo estas condiciones fue de 8.6 minutos.

Ejemplo 3: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-difluoro-bencil)-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 que el Intermediario a partir del paso 5 se purificó mediante HPLC quiral utilizando las siguientes condiciones:

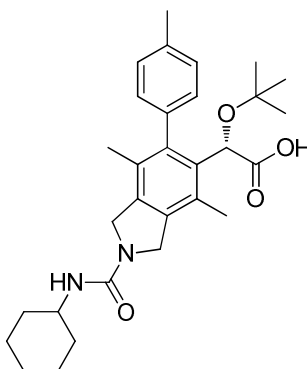
El 5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo se purificó utilizando una columna RegisCell (250 x 30 milímetros de diámetro interno, 10 micras; Regis Technologies, Morton Grove, Illinois), bajo condiciones súper-críticas mantenidas a 40°C, 140 bar, con CO₂ modificado con metanol (MeOH) (15 por ciento de metanol (MeOH), 85 por ciento de CO₂) suministrado a una velocidad de flujo combinada de 90 mililitros/minuto en un sistema de SFC de preparación PIC (PIC Solution; Avignon, Francia). Las recolecciones desencadenadas se hicieron utilizando un detector de UV-Vis de longitud de onda seleccionable

Knauer a 220 nanómetros.

La pureza quiral se determinó mediante SFC analítica quiral sobre una columna RegisCell (250 x 4.6 milímetros de diámetro interno (i.d.), 5 micras; RegisTechnologies, Morton Grove, IL), bajo
 5 condiciones súper-críticas mantenidas a 40°C, 140 bar, con CO₂ modificado con metanol (MeOH) (15 por ciento de metanol (MeOH), 85 por ciento de CO₂) suministrado a una velocidad de flujo combinada de 2 mililitros/minuto en un sistema de SFC Analítica PIC Solution (Avignon, Francia) equipado con un detector DAD y
 10 monitoreado a 220 nanómetros. El tiempo de retención del compuesto del título bajo estas condiciones fue de 6.17 minutos.

¹H RMN (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),
 15 0.97 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z):494.57 (M+1).

Ejemplo 4: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

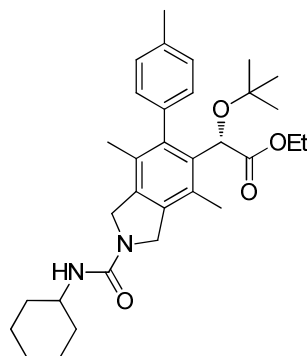


20

Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

25

5

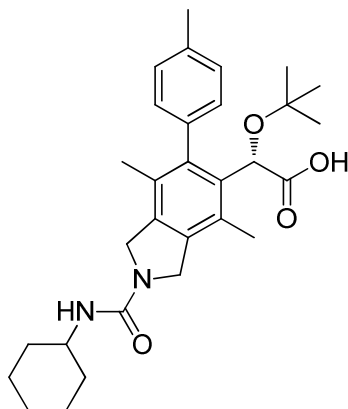


A una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (13 miligramos, 0.033 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se le agregaron Et₃N (0.013 mililitros, 0.099 milimoles), e isocianato de ciclohexilo (0.008 mililitros, 0.493 milimoles). Después de 5 minutos, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado, y las capas se dividieron. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (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 (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (13.3 miligramos, 79 por ciento). ¹H RMN (400 Mz, 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). LCMS (ES+) (m/z):521.48 (M+1).

Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

5

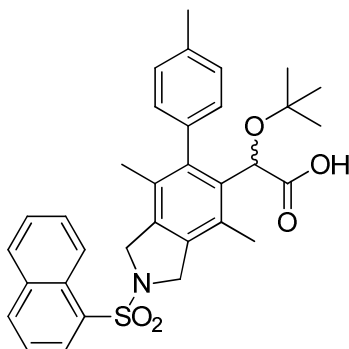


10 A una solución de *(S)*-2-(*terbutoxi*)-2-(2-(*ciclohexil-carbamoil*)-
4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-*acetato de etilo* (13.3 mili-
 gramos, 0.026 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros), se le agregó
 LiOH (0.511 mililitros, 0.511 milimoles, 1 M), y la mezcla de reacción
 se agitó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se
 15 enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El
 residuo blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se
 acidificó utilizando HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las
 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
 sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó
 20 mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar un sólido blanco
 (5 miligramos, 40 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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
 25 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 3H), 0.99 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 493.42

(M+1).

Ejemplo 5: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-il-sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

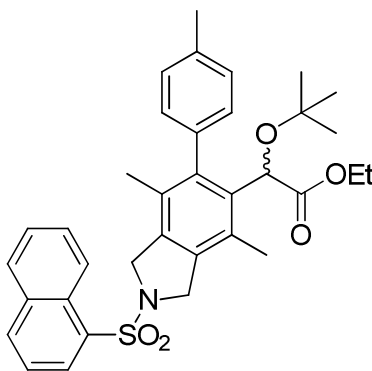
5



10

Paso 1: 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-il-sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

15



20

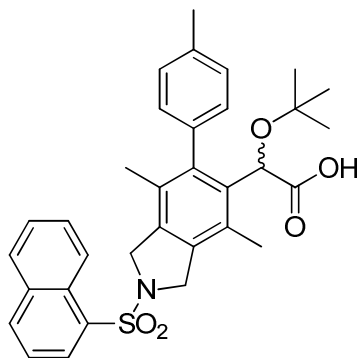
A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (40 miligramos, 0.101 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se le agregaron Et₃N (0.042 mililitros, 0.30 milimoles), y cloruro de naftalen-1-sulfonilo (34

25

miligramos, 0.152 milimoles). Después de 5 minutos, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado, y las capas se dividieron. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se
 5 filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (40 miligramos, 68 por ciento), como un aceite color café. ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 586.40 (M+1).

15 Paso 2: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-il-sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

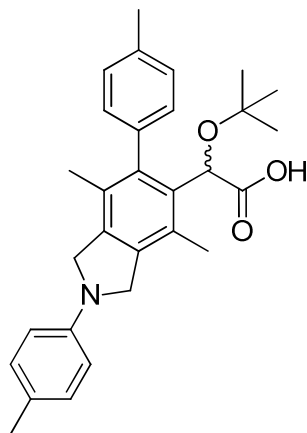
20



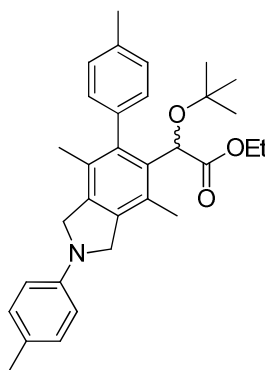
25 A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-il-sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (40 miligramos,

0.068 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros), se le agregó LiOH (0.511 mililitros, 0.511 milimoles, 1 M), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo
 5 blanco se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó utilizando HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar un sólido blanco (27 miligramos, 71 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 558.32 (M+1).

Ejemplo 6: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-isoindolin-5-il)-acético



Paso 1: 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

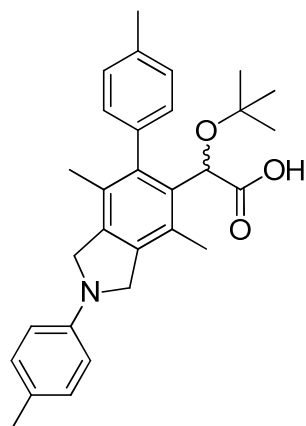


10

A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (25 miligramos, 0.063 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó 4-yodo-tolueno (41 miligramos, 0.19 milimoles), Paladaciclo Rufos (5.2 miligramos, 6.3 micromoles), y finalmente LiHMDS (0.158 mililitros, 0.158 milimoles) por goteo. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se apagó con NH₄Cl (acuoso) saturado, 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 (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (7.3 miligramos, 24 por ciento), como un aceite color naranja. LCMS (ES+) (m/z): 486.42 (M+1).

Paso 2: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-isoindolin-5-il)-acético

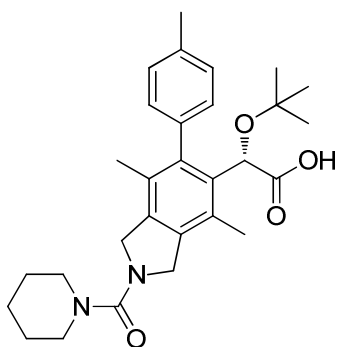
5



A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-
 10 isoindolin-5-il)-acetato de etilo (7.3 miligramos, 0.015 milimoles) en
 1,4-dioxano (3 mililitros), se le agregó LiOH (0.30 mililitros, 0.30
 milimoles, 1 M), y la mezcla de reacción se irradió en el reactor de
 microondas a 120°C durante 20 minutos; la mezcla de reacción se
 concentró al vacío, para proporcionar un residuo blanco que se
 15 disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó utilizando HCl
 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas
 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se
 concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase
 inversa, para proporcionar un sólido blanco (1.1 miligramos, 16 por
 20 ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS
 (ES+) (m/z): 458.14 (M+1).

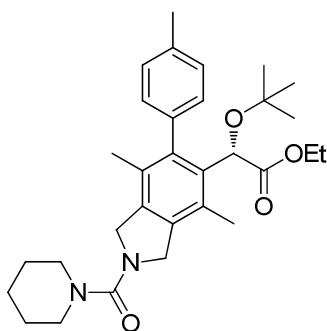
Ejemplo 7: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-
 25 carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5



Paso 1: 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

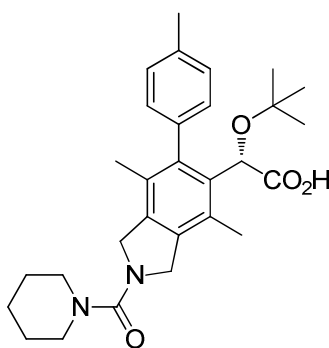
10



Una solución helada de fosgeno (0.1516 milimoles, 0.08
 15 mililitros, al 20 por ciento en tolueno) se trató por goteo con una
 solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-
 acetato de etilo (25 miligramos, 0.0632 milimoles) en tetrahydro-
 furano (THF) (1.25 mililitros). Después de 10 minutos, la mezcla de
 reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en
 20 tetrahydrofurano (THF) (1.25 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó
 por goteo piridina (1.05 equivalentes, 0.0663 milimoles), seguida por
 la adición por goteo de piperidina (1.05 equivalentes, 0.0663
 milimoles). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dividió
 entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1M, agua,
 25 salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El

residuo se purificó mediante ISCO (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (19 miligramos, 61 por ciento), como un aceite color café. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (br. s., 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). LCMS (ES+) (m/z): 507.55 (M+1).

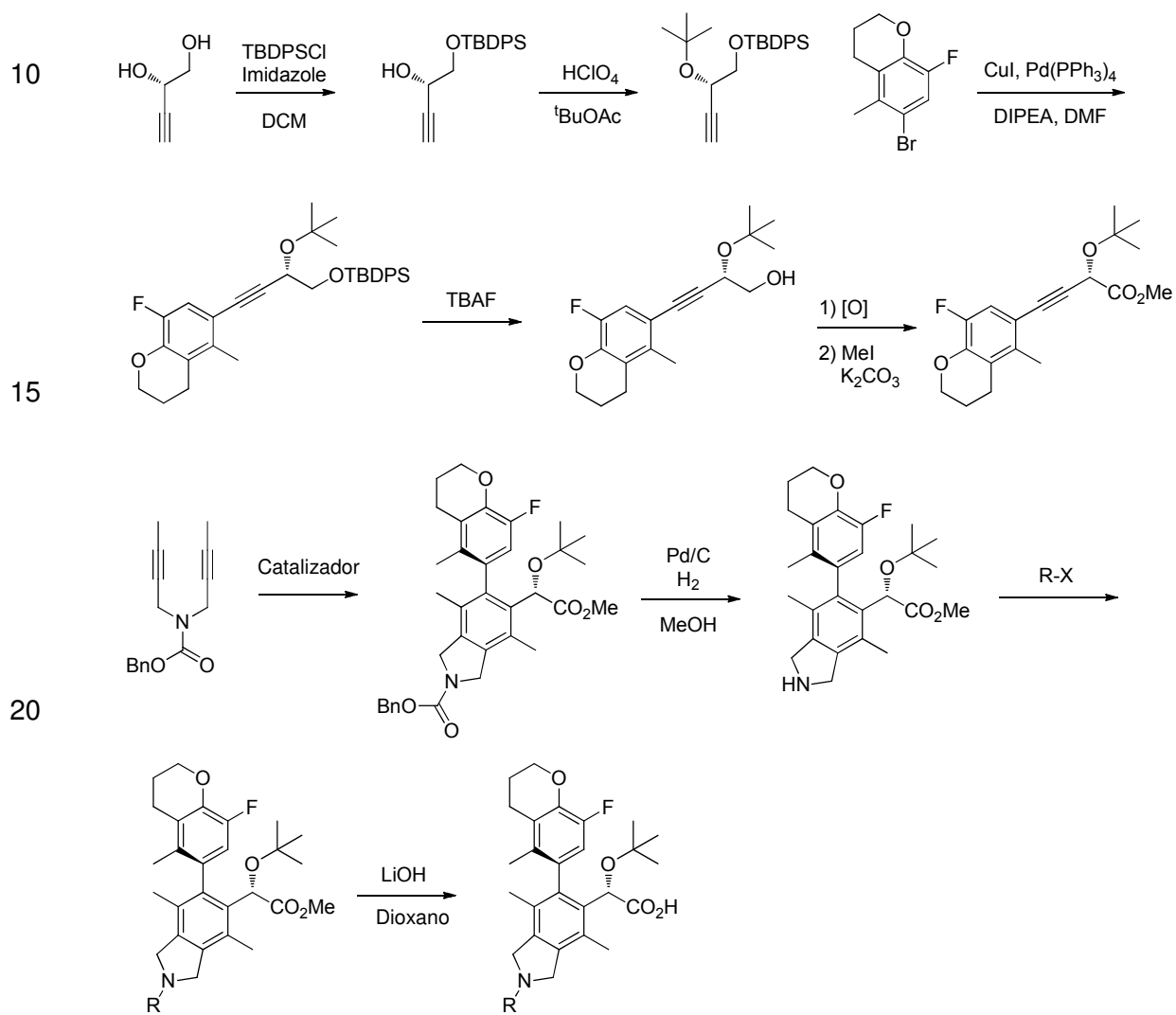
Paso 2: (S)-Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



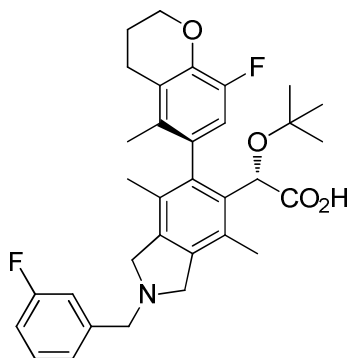
A una solución de 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2,6-di-p-tolil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (19 miligramos, 0.037 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros), se le agregó LiOH (0.76 mililitros, 0.76 milimoles, 1 M), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para proporcionar un residuo blanco que se disolvió en una cantidad mínima de agua, se acidificó utilizando HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para

proporcionar un sólido blanco (11.1 miligramos, 61 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (br. s., 4H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 0.98 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 479.5 (M+1).

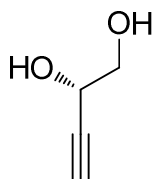
Esquema 2



Ejemplo 8: (2S)(M)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

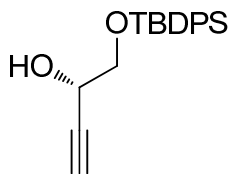


(S)-but-3-ino-1,2-diol



El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento conocido como se describe en la Publicación Internacional Número WO2010/130034.

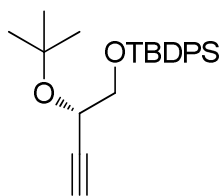
Paso 1: (S)-1-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-but-3-in-2-ol



Una solución helada de (S)-but-3-ino-1,2-diol (220 miligramos, 2.56 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) se trató con imidazol (209 miligramos, 3.067 milimoles), y TBDPSCI (0.730 mililitros, 2.812 milimoles). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y las capas se

dividieron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (425 miligramos, 51 por ciento), como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 1.07 (s, 9 H), 2.41 (d, 1 H), 2.64 (d, 1 H), 3.73 (dd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 7.41 (m, 6 H), 7.67 (m, 4 H). LCMS (m/z ES⁺): 347 (M+23).

Paso 2: (S)((2-(terbutoxi)-but-3-in-1-il)-oxi)(terbutil)-difenil-silano

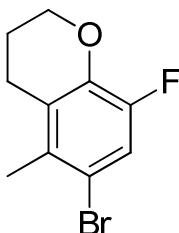


Una solución de (S)-1-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-but-3-in-2-ol (425 miligramos, 1.311 milimoles) en acetato de terbutilo (70 mililitros) se trató con HClO_4 (3.93 mililitros, 1.311 milimoles). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C , y se trató con NaOH 1N hasta un pH = 7. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y las capas se dividieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (470 miligramos, 95 por ciento), como un aceite incoloro. ^1H RMN (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). LCMS (m/z ES⁺): 403 (M+23).

6-bromo-8-fluoro-5-metil-cromano

5

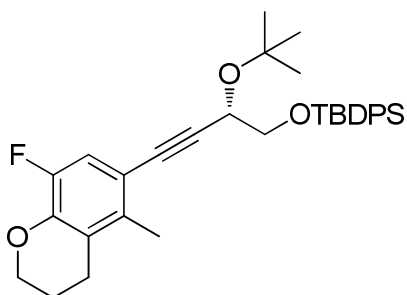


10

El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento conocido como se describe en la Publicación Internacional Número WO2010/130842

Paso 3: (S)((2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-in-1-il)-oxi)(terbutil)-difenil-silano

15



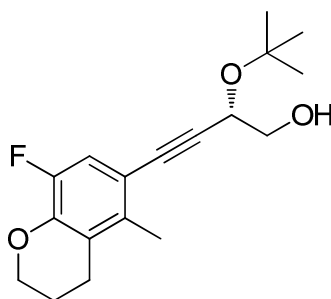
20

Una solución de 6-bromo-8-fluoro-5-metil-cromano (409 miligramos, 1.68 milimoles), (S)((2-(terbutoxi)-but-3-in-1-il)-oxi)(terbutil)-difenil-silano (956 miligramos, 2.516 milimoles), y di-isopropil-amina (3.59 mililitros, 252 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, y se trató con CuI (64 miligramos, 0.336 milimoles), y Pd(PPh₃)₄ (388 miligramos, 0.336 milimoles), y entonces se calentó hasta 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Se agregó NH₄Cl

25

acuoso saturado, y las capas se dividieron. 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 (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (762 miligramos, 83 por ciento), como un aceite color rojo. ¹H RMN (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). LCMS (m/z ES⁺): 567 (M+23).

10 Paso 4: (S)-2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-in-1-ol



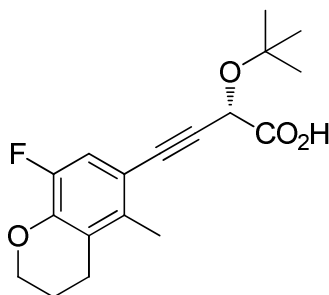
15 Una solución de (S)((2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-in-1-il)-oxi)(terbutil)-difenil-silano (760 miligramos, 1.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) se trató con TBAF (14 mililitros, 14 milimoles, 1.0 M en tetrahidrofurano (THF)). Después de 20 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (402 miligramos, 94 por ciento), como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 25 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).

LCMS (m/z ES⁺): 329 (M+23).

Paso 5: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-inoico

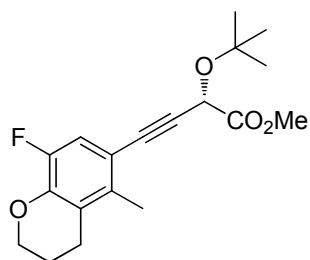
5



Una suspensión de (S)((2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-in-1-il)-oxi)(terbutil)-difenil-silano (108 miligramos, 0.353 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) se trató con peryodinano Dess Martin (300 miligramos, 0.706 milimoles). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se apagó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (312 miligramos) que se utilizó inmediatamente sin mayor purificación. LCMS (m/z ES⁺): 343 (M+23).

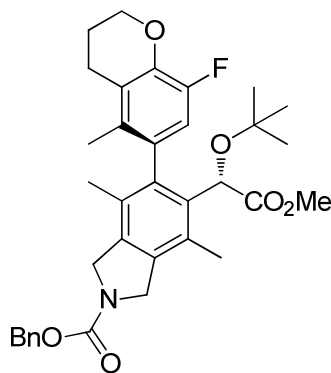
Paso 6: (S)-2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-inoato de metilo

25



Una solución de (S)-ácido 2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-inoico (312 miligramos), y Cs_2CO_3 (171 miligramos, 0.525 milimoles) se trató con MeI (0.110 mililitros, 1.75 milimoles). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se dividieron, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (40 miligramos, 32 por ciento en 2 pasos), como un aceite incoloro. ^1H RMN (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). LCMS (m/z ES^+): 335 (M+1).

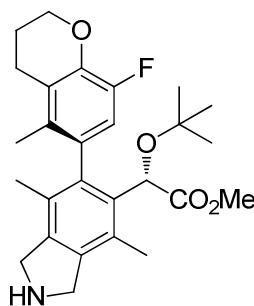
Paso 7: (2S)(M)-5-(-1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de bencilo



Un matraz secado al horno se cargó con (R)-BINAP (12.2 miligramos, 0.020 milimoles), y $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (8 miligramos, 0.020 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se saturó con H_2 , y se colocó bajo

una atmósfera de H₂. Después de 1 hora, se agregó una solución de (S)-2-(terbutoxi)-4-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-but-3-inoato de metilo (22 miligramos, 0.066 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros), y di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo (51 miligramos, 0.197 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.5 mililitros). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para proporcionar una mezcla de 8:1 de diaestereómeros que se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (24 miligramos, 62 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 1.09 (s, 9 H), 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, 1 H), 5.24 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.41 (m, 5H). LCMS (m/z ES⁺): 590 (M+1).

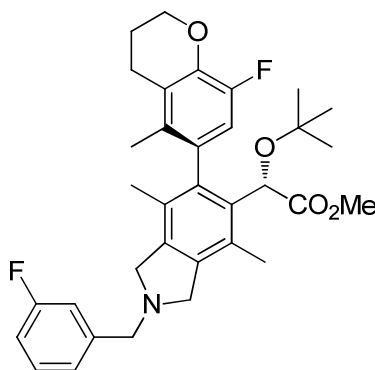
Paso 8: (2S)(M)-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo



Una solución de (2S)(M)(5-(-1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (14 miligramos, 0.024 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros) se desgasificó con N₂, y se trató con Pd/C (7.5 mili-

gramos). La mezcla de reacción se saturó con H₂ y entonces se colocó bajo una atmósfera de H₂. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (12 miligramos, 100 por ciento), como un aceite color rojo. LCMS(ES+) (m/z): 456 (M+1).

Paso 9: (2S)(M)-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo

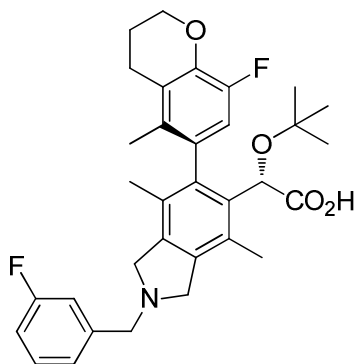


Una solución de (2S)(M)-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (12 miligramos, 0.026 milimoles) en dicloro-etano (1.5 mililitros) se trató con 3-fluoro-benzaldehído (0.004 mililitros 0.036 milimoles), y Na(OAc₃)BH (7.5 miligramos, 0.036 milimoles). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se dividieron, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (4 miligramos, 30 por ciento), como un aceite incoloro. ¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 564 (M+1).

5 Paso 10: (2S)(M)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

10



15

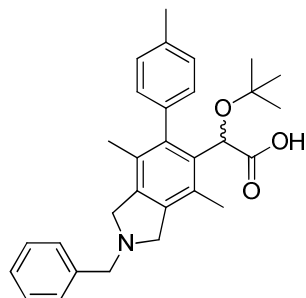
20

25

Una solución de (2S)(M)-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (4 miligramos, 0.007 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros) se trató con LiOH (0.142 mililitros, 0.142 milimoles, 1.0 M), y se calentó a 105°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió 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 en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (1.3 miligramos, 33 por ciento), como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 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, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.71 (m, 4 H), 4.95 (s, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.53 (m, 1 H). LCMS (m/z ES+): 550 (M+1);

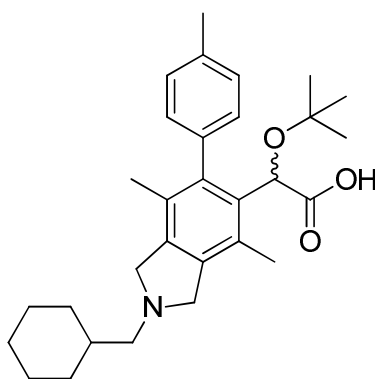
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a los procedimientos descritos anteriormente para los Ejemplos 1 a 8.

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



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 458.31 ($\text{M}+1$).

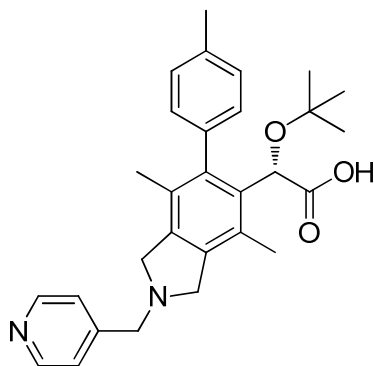
Ejemplo 10: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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

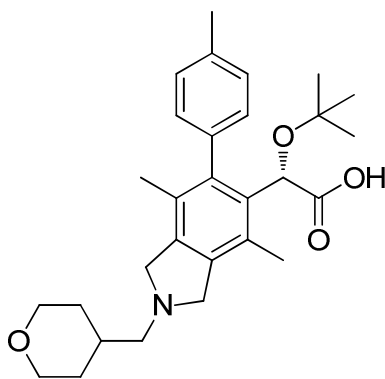
(m, 4H), 1.33-1.06 (m, 7H), 0.97 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z):464.45 (M+1).

Ejemplo 11: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piridin-4-il-metil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 459.40 (M+1).

Ejemplo 12: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

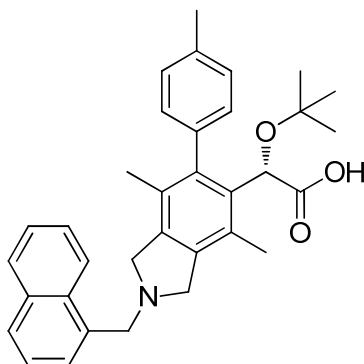


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.18 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.95-3.93 (m, 4H), 3.44 (t, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s,

3H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.95 (s, 9H).

LCMS (ES+) (m/z): 494.14 (M+1).

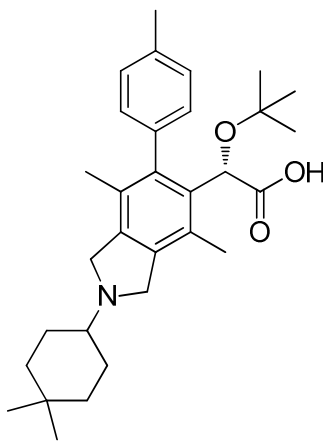
Ejemplo 13: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(naftalen-1-il-metil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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).

LCMS(ES+) (m/z): 508.09 (M+1).

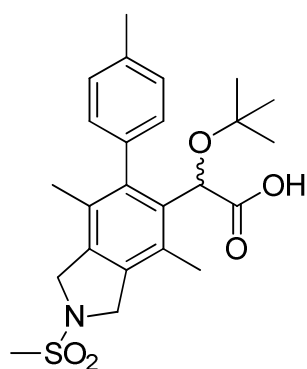
Ejemplo 14: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4,7-dimetil-



(S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4,7-dimetil-

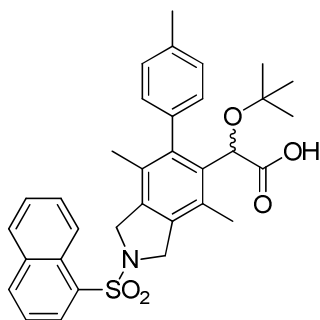
6-(*p*-tolil)-isoindolin-5-il)-acético. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.32 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.95 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 478.16 (M+1),

Ejemplo 15: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(metil-sulfonil)-6-(*p*-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



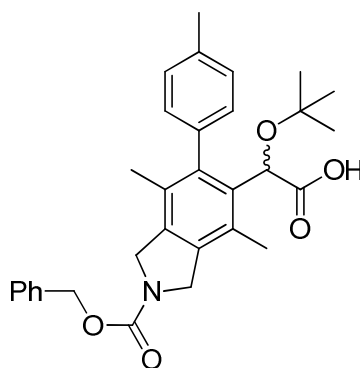
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 446.22 (M+1).

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



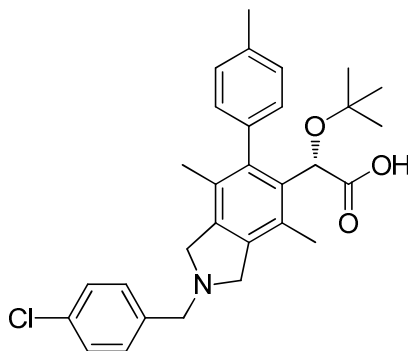
8.92-8.90 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 558.32 (M+1).

Ejemplo 17: Ácido 2-(2-((benciloxi)-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 502.24 (M+1).

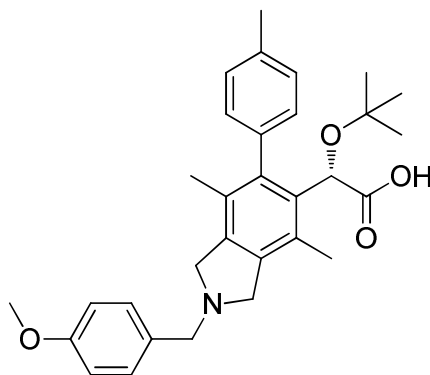
Ejemplo 18: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-cloro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 Mz, 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). LCMS(ES+) (m/z): 492.45 ($\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 19:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-metoxi-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10

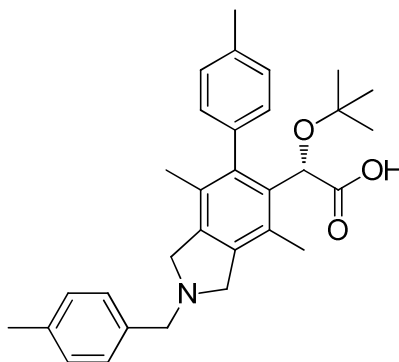


15

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 488.50 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 20: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metil-bencil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

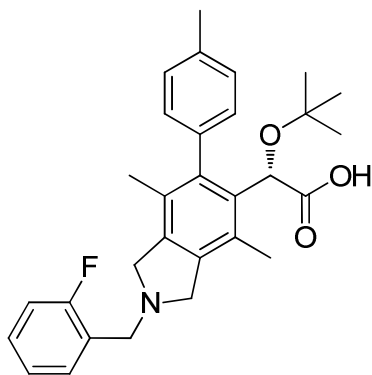


25

^1H RMN (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). LCMS (ES^+) (m/z): 472.16 ($\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 21:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10

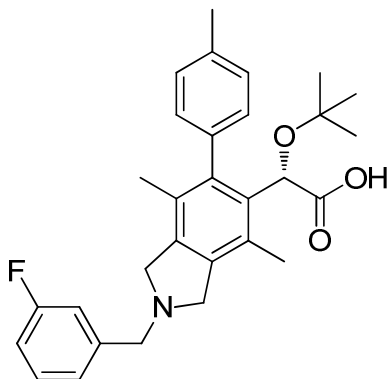


15

^1H RMN (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). LCMS (ES^+) (m/z): 476.79 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 22: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

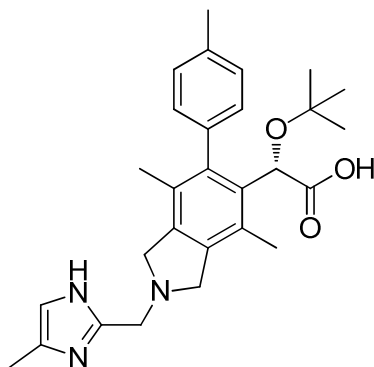


25

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 476.48 (M+1).

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

10

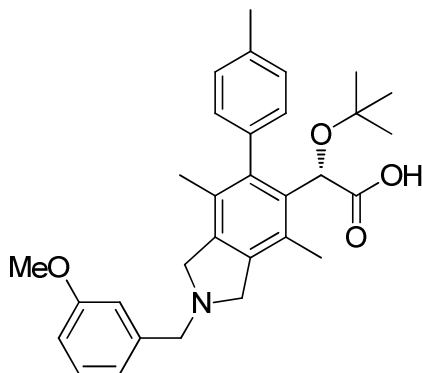


15

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 462.44 (M+1).

Ejemplo 24: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

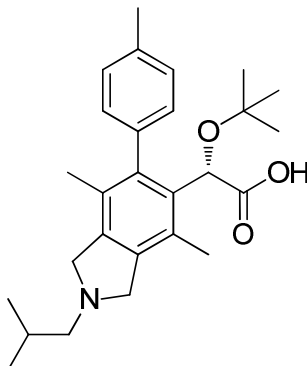


25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m,

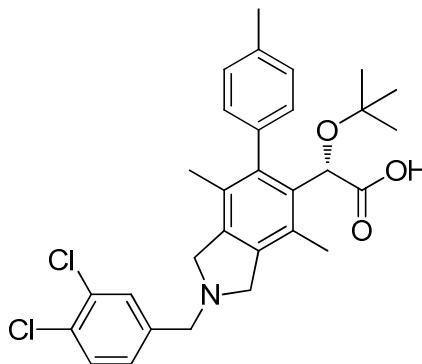
2H), 7.12 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 5.00-4.91 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 488.50 (M+1).

Ejemplo 25: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-isobutil-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.32 (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). LCMS (ES+) (m/z): 423.58 (M+1).

Ejemplo 26: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,4-dicloro-bencil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

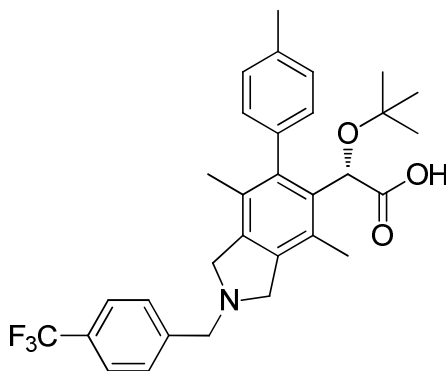


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H),

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). LCMS (ES+) (m/z): 526.42 (M+1).

5 **Ejemplo 27:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-isoindolin-5-il)-acético

10

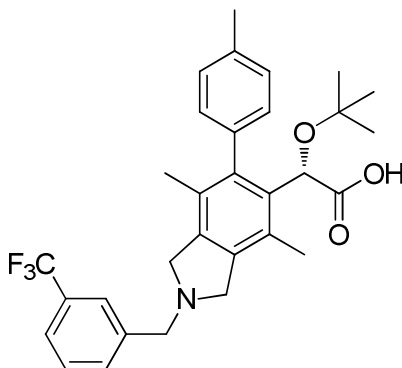


15

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 526.48 (M+1).

Ejemplo 28: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(3-(trifluoro-metil)-bencil)-isoindolin-5-il)-acético

20

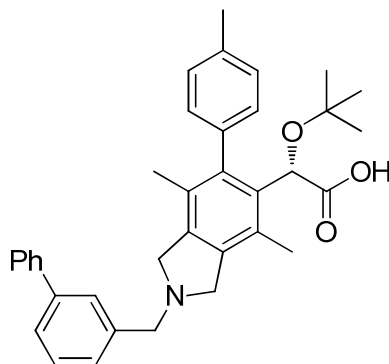


25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 3H),

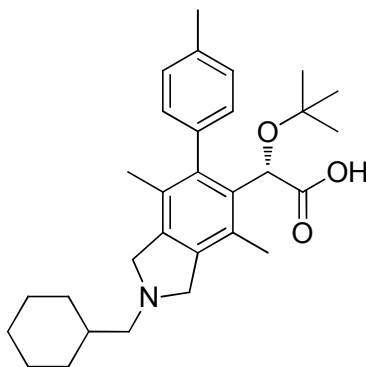
7.73-7.35 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.15-3.85 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 526.03 (M+1).

Ejemplo 29: (S)-ácido 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 534.4 (M+1).

Ejemplo 30: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

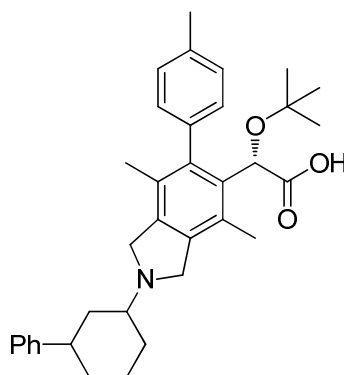


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.32 (m, 1H), 7.27-7.25 (m,

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). LCMS (ES+) (m/z):464.16 (M+1).

5 **Ejemplo 31:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(3-fenil-ciclohexil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10

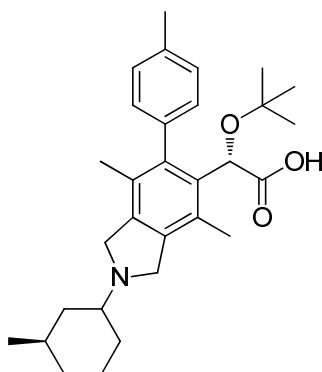


15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 526.47 (M+1).

Ejemplo 32: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((3R)-3-metil-ciclohexil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

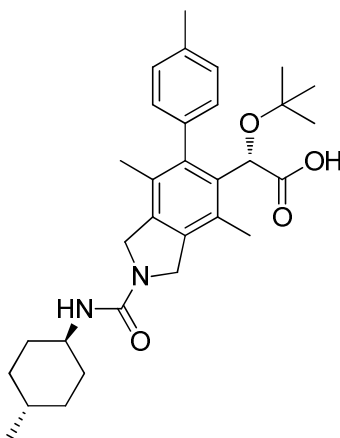


25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (br. s., 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H),
 5 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). LCMS(ES+) (m/z):
 464.49 (M+1).

Ejemplo 33: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(((1*r*,4*S*)-4-metil-ciclohexil)-carbamoil)-6-(*p*-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10



15

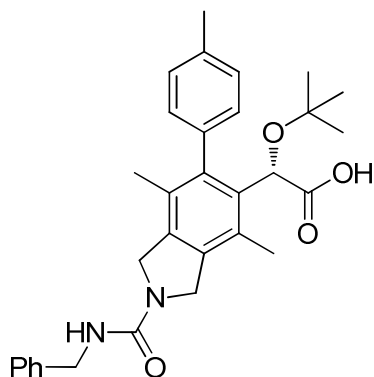
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.35 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.72-4.59 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.22-1.07 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (d, 3H). LCMS(ES+) (m/z): 507.52 (M+1).

20

Ejemplo 34: (S)-ácido 2-(2-(bencil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(*p*-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

25

5

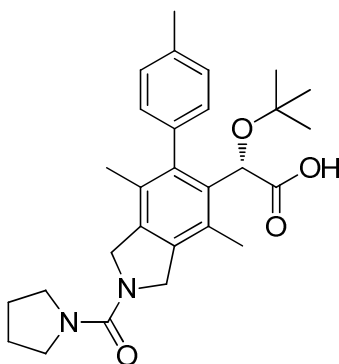


10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 501.49 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 35: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



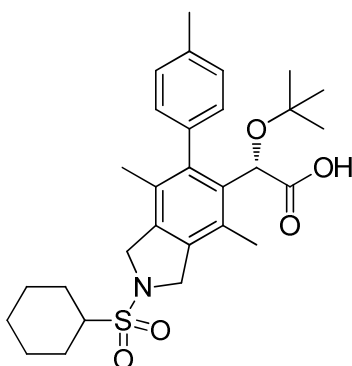
20

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 465.43 ($\text{M}+1$).

25

Ejemplo 36: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexil-sulfonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

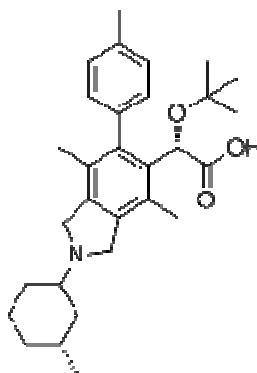


10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 514.43 (M+1).

Ejemplo 37: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{4,7-dimetil-2-[(1R,3R)-3-metil-ciclohexil]-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

15



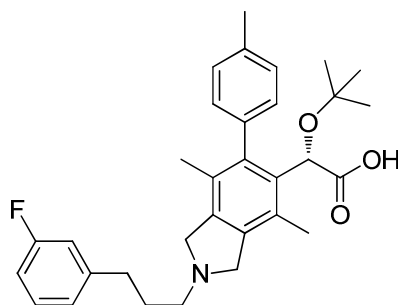
20

^1H RMN (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 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z):

25

464.49 (M+1).

Ejemplo 38: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[3-(3-fluoro-fenil)-propil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

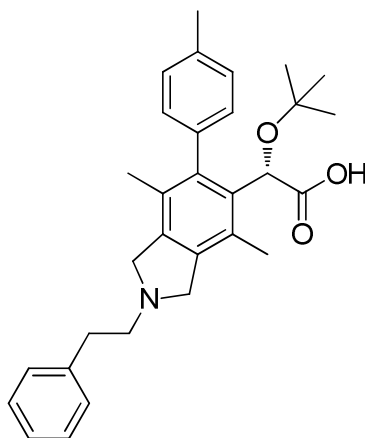


5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.25 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 3H), 5.15-5.07 (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). LCMS(ES+) (m/z): 504.11 (M+1).

10

Ejemplo 39: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(2-fenil-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



15

20

^1H RMN (400 MHz, 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, 1 H) 7.03 (d, J = 7.62 Hz, 1 H) 7.15 - 7.35 (m, 7 H) 7.45 (d, J = 7.62 Hz, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 472.47

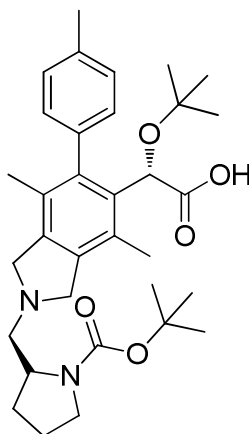
25

(M+1).

Ejemplo 40: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-({1-[(terbutoxi)-carbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

5

10

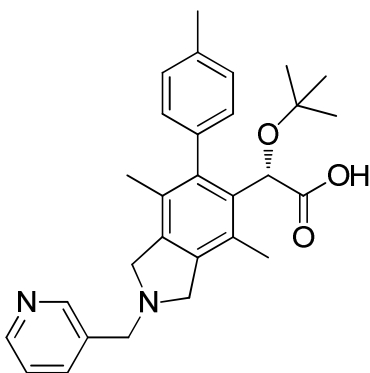


15

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.48 (s, 9 H) 1.86 -1.98 (m, 5 H) 2.34 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 551.55 (M+1).

Ejemplo 41: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(piridin-3-il-metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

20

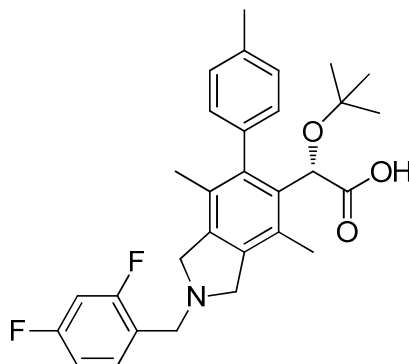


25

^1H RMN (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,

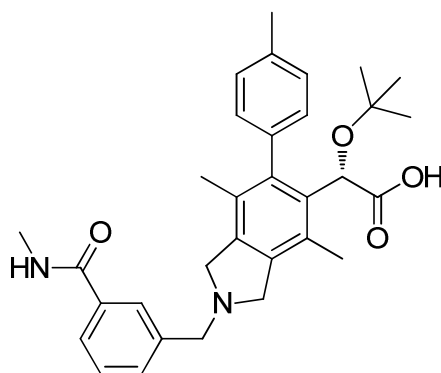
1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.98 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 459.42 (M+1).

Ejemplo 42: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(3,5-difluoro-fenil)-metil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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). LCMS(ES+) (m/z): 494.14 (M+1).

Ejemplo 43: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-{[3-(metil-carbamoyl)-fenil]-metil}-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acético

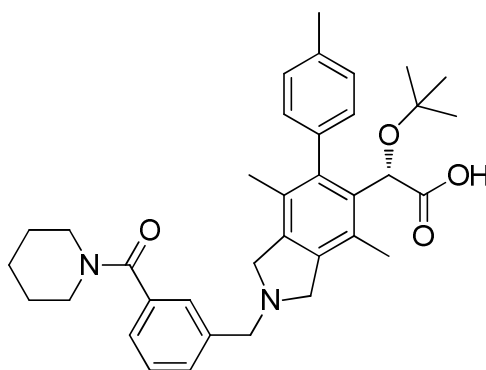


¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.89 -1.08 (m, 9 H) 1.86 (s, 3 H) 2.22 (br. s., 3 H) 2.42 (s, 3 H) 3.01 (d, J = 2.54 Hz, 3

H) 3.71 (s, 1H) 4.17 - 4.34 (m, 2 H) 4.47 (s., 1 H) 4.91-4.99 (m, 2 H) 5.14 (s, 1 H) 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, 1 H) 8.15 (s, 1 H); LCMS(ES+) (m/z): 515.50 (M+1).

5 **Ejemplo 44:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-{[3-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

10

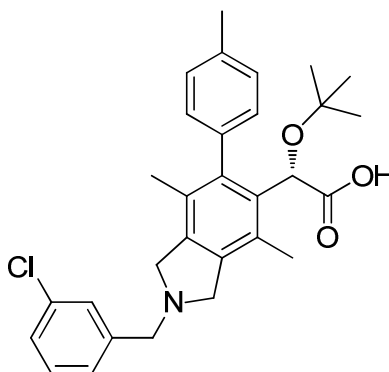


¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) d ppm 0.83 - 0.94 (m, 9 H) 1.69 (br. s., 6 H) 1.86 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.71 (br. s., 2 H) 4.68 (s, 6 H) 5.01 (s, 1 H) 6.94 - 7.40 (m, 4 H) 7.48 - 7.76 (m, 4 H). LCMS (ES-) (m/z): 569.49 (M+1).

15

Ejemplo 45: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[3-cloro-fenil]-metil}-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

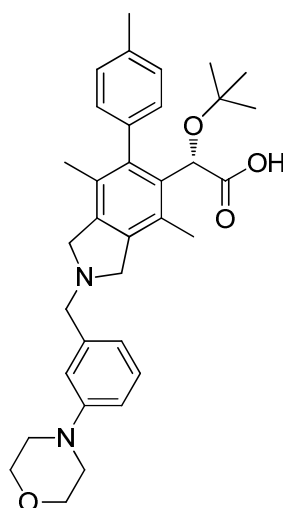
20



25

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.97 (s., 9 H), 1.87 (s, 3 H), 2.23 (bs., 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 2 H), 5.13 (s, 1 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.19 - 7.37 (m, 4 H), 7.40 - 7.57 (m, 4 H). LCMS(ES+) (m/z): 492.42 (M+1).

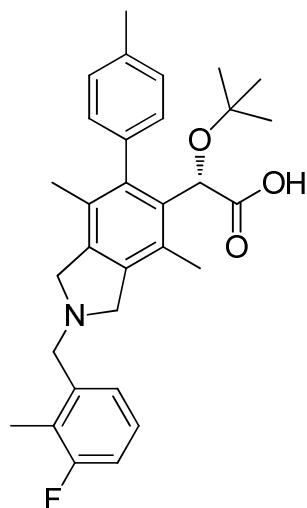
Ejemplo 46: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-{[3-(morfolin-4-il)-fenil]-metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



¹H RMN (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 (br. s., 2 H) 4.95 (d, J = 14.47 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 (br. s., 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 543.44 (M+1).

Ejemplo 47: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(3-fluoro-2-metil-fenil)-metil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

5



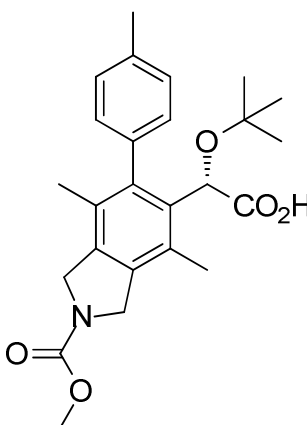
10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 490.49 (M+1).

15

Ejemplo 48: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(metoxi-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

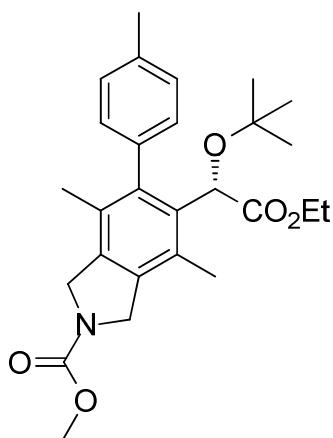
20



25

Paso 1: (S)-5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de metilo

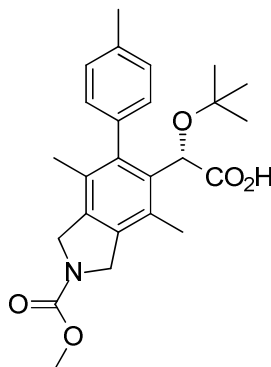
5



Una solución helada de (2S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (30 miligramos, 0.076 milimoles) en dicloro-metano (DCM) y trietil-amina (1.5 equivalentes, 0.114 milimoles, 0.015 mililitros), se trató por goteo con cloro-formato de metilo (1.1 equivalentes, 0.083 milimoles, 0.01 mililitro agregado), y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (24 miligramos, 70 por ciento), como un aceite color rojo claro. ¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 454.39 (M+1).

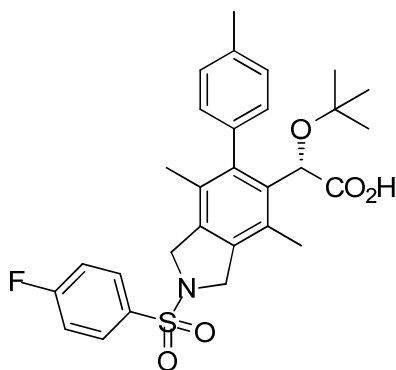
Paso 2: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(metoxi-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético.

5



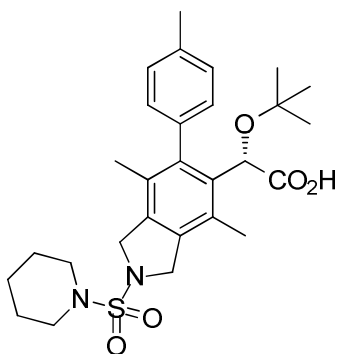
Una solución de (2S)-5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-
 10 dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carboxilato de metilo (24 miligramos, 0.053 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros) se trató con LiOH 1M (20 equivalentes, 1.058 milimoles, 1.058 mililitros), y se calentó a 90°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo blanco se
 15 disolvió en agua, se acidificó con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13
 20 miligramos, 57.7 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 426.31
 25 (M+1).

Ejemplo 49: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(4-fluoro-bencen-sulfonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



^1H RMN (400 Mz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z):526.34 (M+1).

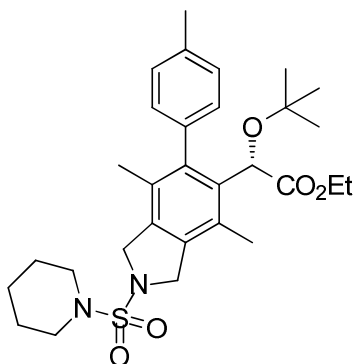
Ejemplo 50: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(piperidin-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



Paso 1: (2S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-il-

sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo.

5

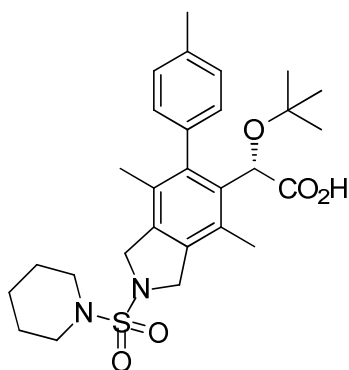


Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (45 miligramos, 0.114 milimoles), y trietil-amina (1.5 equivalentes, 0.341 milimoles, 0.048 mililitros), se trató por goteo con cloruro de piperidin-1-sulfonilo (1.5 equivalentes, 0.171 milimoles, 0.024 mililitros agregados). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (24 miligramos, 51 por ciento), como un aceite color rojo claro. ¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 543.42 (M+1).

Paso 2: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(piperidin-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

25

5

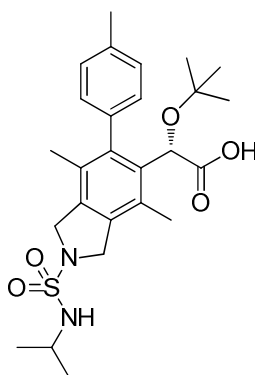


Una solución de (2S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-il-sulfonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (24 miligramos, 0.044 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros) se trató con LiOH 1M (20 equivalentes, 1.058 milimoles, 1.058 mililitros), y se calentó a 80°C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo blanco se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título (21 miligramos, 93 por ciento de rendimiento) como un aceite bronceado. ¹H RMN (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). LCMS(ES⁺) (m/z): 515.43 (M+1).

Ejemplo 51: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-[(propan-2-il)-sulfamoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 50.

5



10

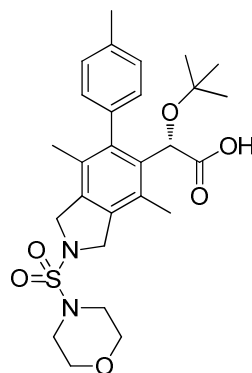
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.99 (s, 9 H) 1.19 -1.31 (m, 6 H) 1.87 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 3.54 - 3.74 (m, 1 H) 4.08 - 4.25 (m, 1 H) 4.57 - 4.76 (m, 4 H) 5.15 (s, 1 H) 7.07 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H) 7.35 (d, J = 7.23 Hz, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 489.40 (M+1).

Ejemplo 52: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(morfolin-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético.

15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 50.

20

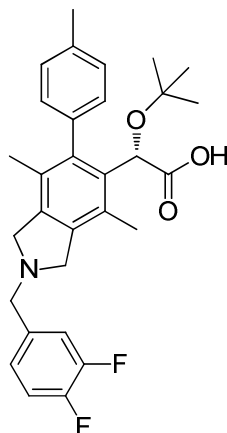


25

^1H RMN (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). LCMS(ES+)

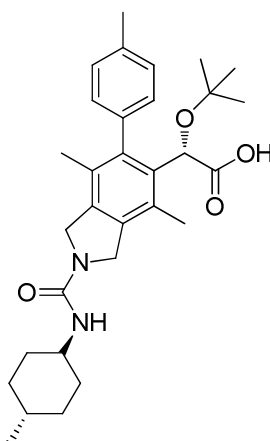
(m/z): 517.41 (M+1).

Ejemplo 53: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(3,4-difluoro-fenil)-metil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 494.43 (M+1).

Ejemplo 54: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-{[(1r,4r)-4-metil-ciclohexil]-carbamoil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

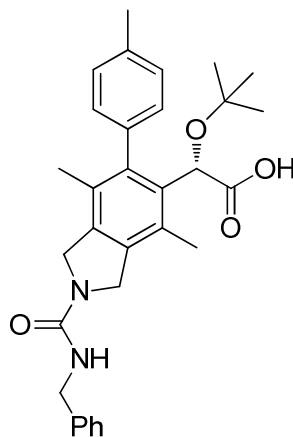


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.35 (m, 1H), 7.24-7.22 (m,

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). LCMS(ES+) (m/z): 507.52 (M+1).

5 **Ejemplo 55:** (2S)-ácido 2-[2-(bencil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terbutoxi)-acético

10

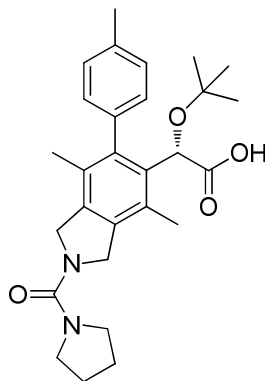


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (m, 5H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.01-7.00 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65-4.61 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 0.92(s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 501.49 (M+1).

15

Ejemplo 56: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

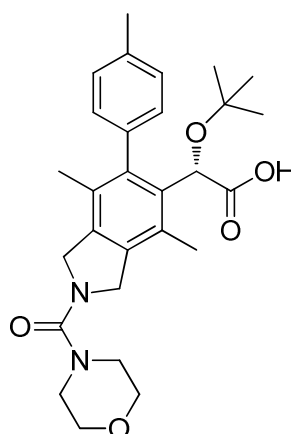
20



25

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 465.43 (M+1).

Ejemplo 57: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



10

15

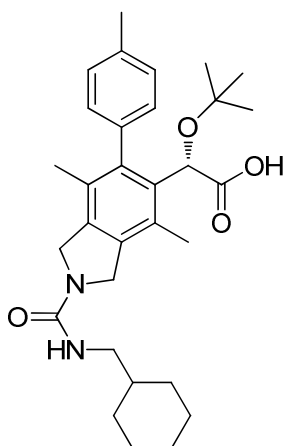
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.98 (s, 9H) 1.89 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) 3.32 - 3.44 (m, 4H) 3.73 - 3.83 (m, 4H) 4.63 - 4.76 (m, 2H) 4.79 - 4.89 (m, 2H) 5.15 (s, 1H) 7.06 (d, J = 7.03 Hz, 1H) 7.18 - 7.25 (m, 2H) 7.36 (d, J = 7.23 Hz, 1H). LCMS(ES+) (m/z): 481.44 (M+1).

20

Ejemplo 58: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-[(ciclohexil-metil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

25

5

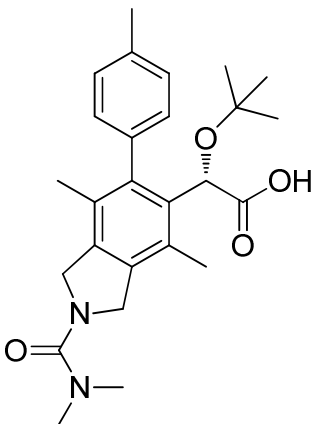


10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 507.44 ($M+1$).

Ejemplo 59: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(dimetil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

15

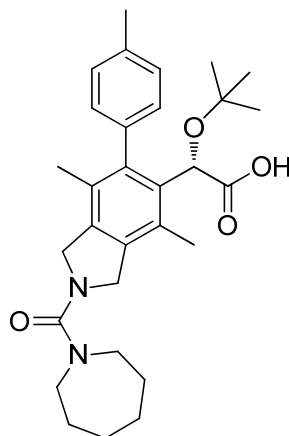


20

25

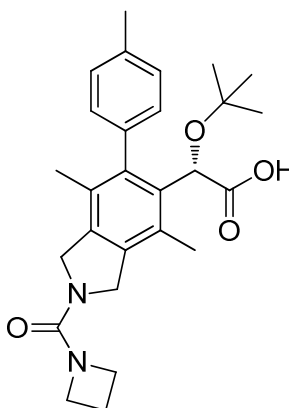
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.88 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.94 (s, 6 H) 4.65 - 4.88 (m, 4 H) 5.15 (s, 1 H) 7.06 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.36 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H). LCMS (ES+) (m/z): 439.42 ($M+1$).

Ejemplo 60: (2S)-ácido 2-[2-(azepan-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terbutoxi)-acético



¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.98 (m, 9 H) 1.63 (d, J = 2.73 Hz, 4 H) 1.81 (br. s., 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).
LCMS(ES+) (m/z): 493.53 (M+1).

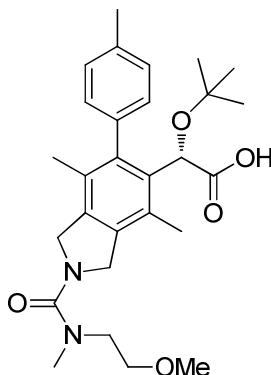
Ejemplo 61: (2S)-ácido 2-[2-(azetidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terbutoxi)-acético



¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.88 (s, 3 H) 2.20 - 2.34 (m, 5 H) 2.41 (s, 3 H) 4.13 (t, 4 H) 4.59 - 4.79 (m,

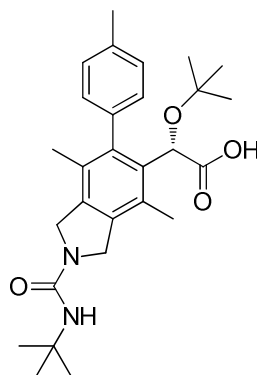
4 H) 5.15 (s, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.35 (d, J = 7.23 Hz, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 451.43 (M+1).

Ejemplo 62: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(2-metoxi-etil)(metil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



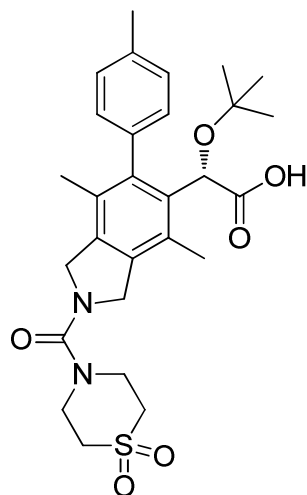
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 1.87 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.43 (t, 2 H) 3.60 (t, 2 H) 4.60 - 4.88 (m, 4 H) 5.14 (s, 1 H) 6.98 - 7.12 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.35 (d, J = 7.04 Hz, 1 H). LCMS (ES+) (m/z): 483.55 (M+1).

Ejemplo 63: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(2-metoxi-etil)(metil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 467.46 (M+1).

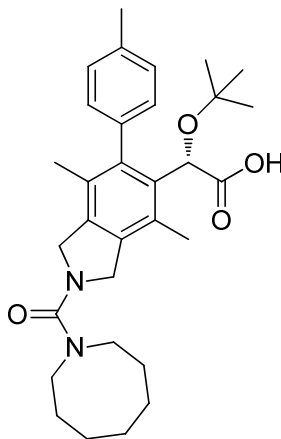
Ejemplo 64: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶,4-tiomorfolin-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



¹H RMN (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 (br. s., 4 H) 3.86 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 529.40 (M+1).

Ejemplo 65: (2S)-ácido 2-[2-(azocan-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-(terbutoxi)-acético

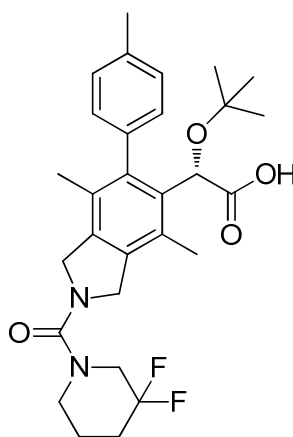
5



10 ^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 507.50 ($M+1$).

15 **Ejemplo 66:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

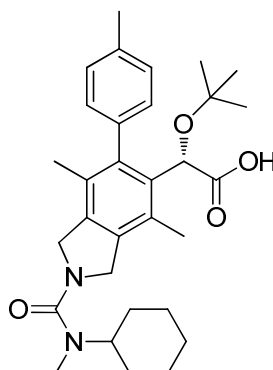
20



25

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 515.48 (M+1).

Ejemplo 67: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[ciclohexil-(metil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



10

15

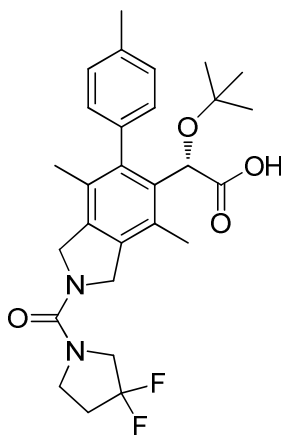
¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.87 (s, 9 H) 1.06 -1.27 (m, 2 H) 1.30 -1.46 (m, 2 H) 1.50 -1.69 (m, 2 H) 1.73 -1.89 (m, 4H) 1.84 (s, 3H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 4.63 - 4.78 (m, 4 H) 4.92 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.21 (t, J = 7.42 Hz, 2 H) 7.43 (d, J = 7.23 Hz, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 507.48 (M+1).

20

Ejemplo 68: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

25

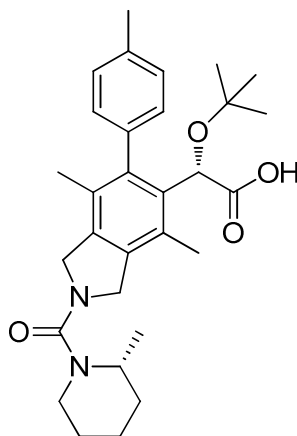
5



10 ^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 501.43 (M+1).

15 **Ejemplo 69:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-[(2R)-2-metil-piperidin-1-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

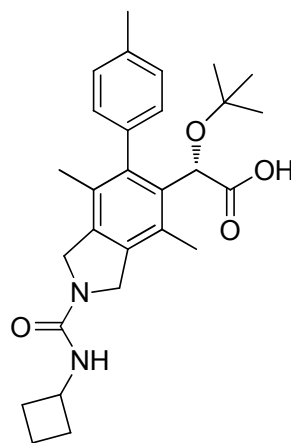
20



25

^1H RMN (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 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 493.51 (M+1).

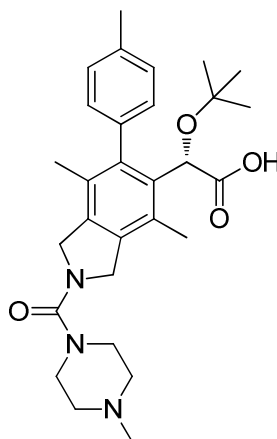
Ejemplo 70: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[2-(ciclobutil-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 465.40 (M+1).

Ejemplo 71: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

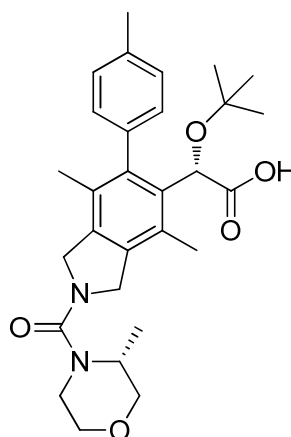
5



10 ^1H RMN (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 (br. s., 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 494.33 ($M+1$).

15 **Ejemplo 72:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{4,7-dimetil-2-[(3R)-3-metil-morfolin-4-carbonil]-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

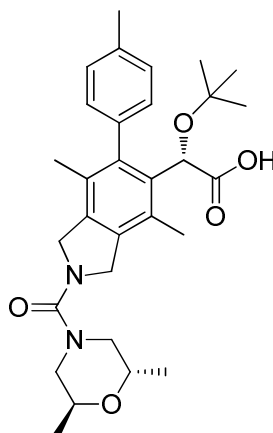
20



25

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 495.52 (M+1).

Ejemplo 73: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(2S,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético



10

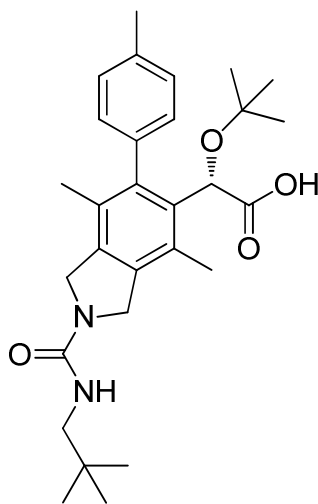
15

^1H RMN (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, 3 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). LCMS(ES+) (m/z): 509.50 (M+1).

20

Ejemplo 74: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-propil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

25



5

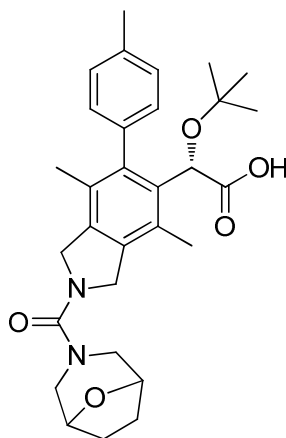
10

^1H RMN (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).

LCMS(ES+) (m/z): 481.41 ($M+1$).

15

Ejemplo 75: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-{8-oxa-3-azabicciclo-[3.2.1]-octan-3-carbonil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético

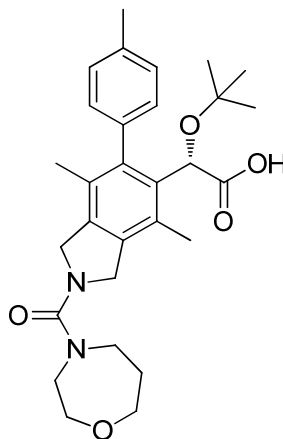


20

25

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.88 (s, 3 H) 1.97 (br. s., 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 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 507.44 (M+1).

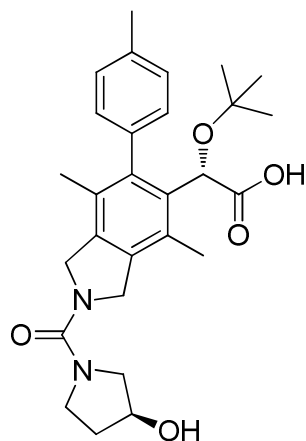
Ejemplo 76: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-[4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2-(1,4-oxazepan-4-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 495.49 (M+1).

Ejemplo 77: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

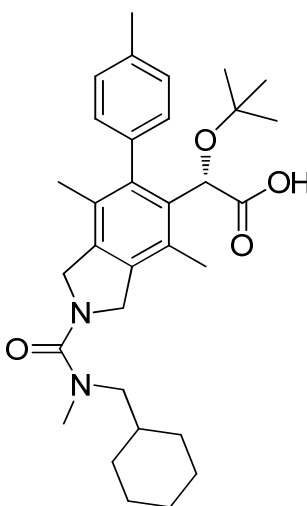
5



10 ^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 481.37 (M+1).

15 **Ejemplo 78:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-{2-[(ciclohexil-metil) (metil)-carbamoil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acético

20

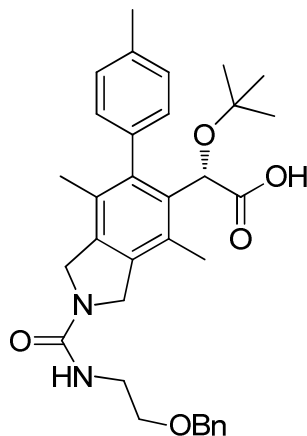


25

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.94 (br. s., 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 -
 5 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). LCMS(ES+) (m/z): 521.49 (M+1).

Ejemplo 79: (2S)-ácido 2-(2-{[2-(benciloxi)-etil]-carbamoil}-4,7-
dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-(terbutoxi)-
acético

10

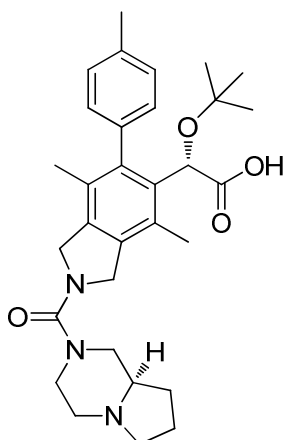


15

¹H RMN (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)
 20 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). LCMS(ES+) (m/z): 545.43 (M+1).

Ejemplo 80: (2S)-ácido 2-{2-[(8aR)-octahidro-pirroló-[1,2-a]-
piperazin-2-carbonil]-4,7-dimetil-6-(4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-
 25 isoindol-5-il}-2-(terbutoxi)-acético

5



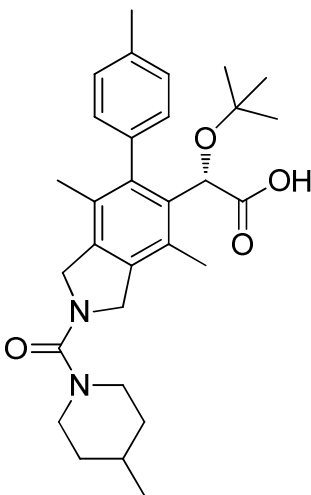
10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 520.48 ($\text{M}+1$).

15

Ejemplo 81: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

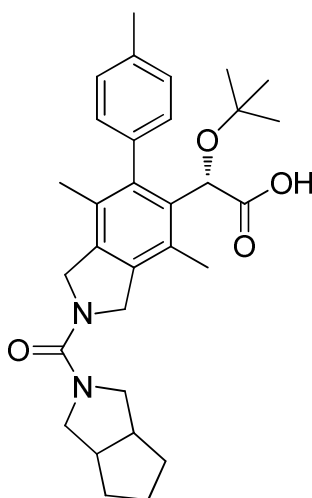


25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 -1.08 (m, 12 H), 1.29 (m, 1H), 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). LCMS (ES+) (m/z): 493.47 (M+1).

5 **Ejemplo 82:** (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(octahidro-ciclopenta-[c]-pirrol-2-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



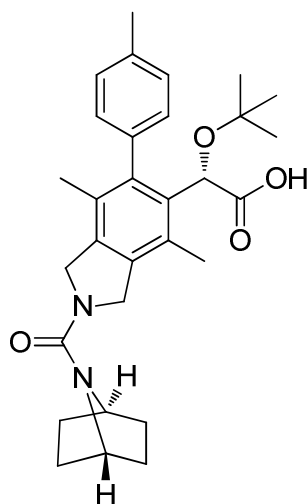
15

¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 505.54 (M+1).

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

25

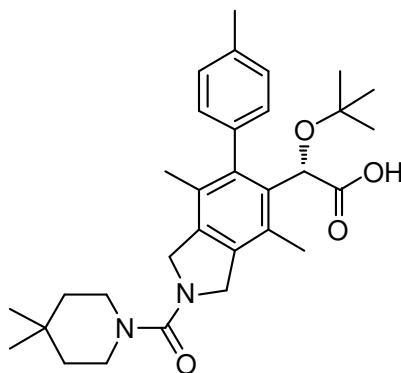
5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (br. s., 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). LCMS (ES+) (m/z): 491.44 (M+1), 513.31 (M+23), 981.90 (2M+1).

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

20

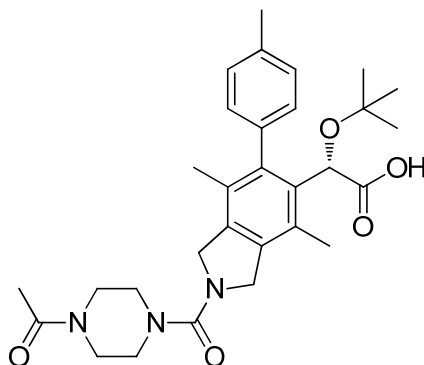


25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.04 (m, 4H) (bajo CHCl_3), 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). LCMS(ES+) (m/z): 507.55 (M+1); 1113.97 (2M+1).

Ejemplo 85: (S)-ácido 2-(2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

5

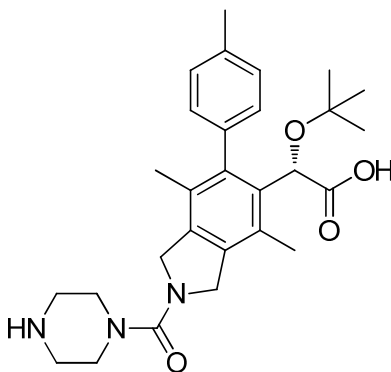


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.14 (s, 1H) 4.77 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 522.54 (M+1); 1043.95 (2M+1).

10

Ejemplo 86: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperazin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



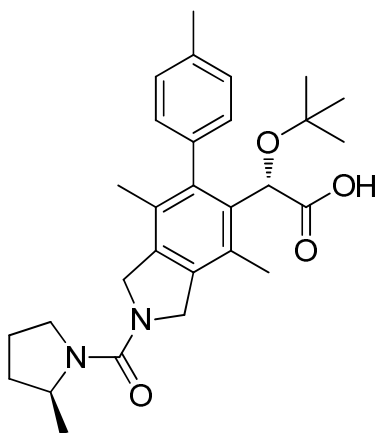
20

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 480.5 (M+1); 959.98 (2M+1).

25

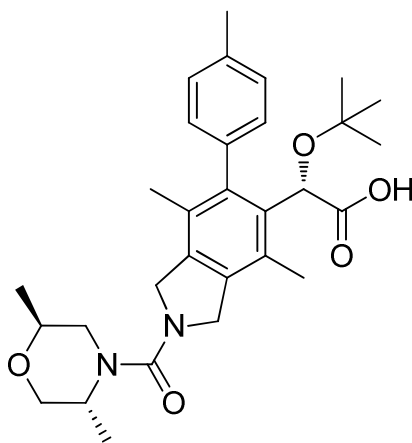
Ejemplo 87: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-2-metil-

pirrolidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 479.51 (M+1); 1041.91(2M+1).

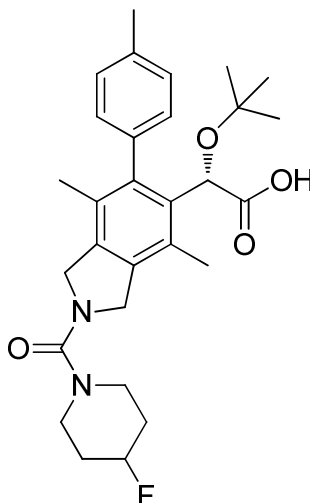
Ejemplo 88: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-((2S,5R)-2,5-dimetil-
morfolin-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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,

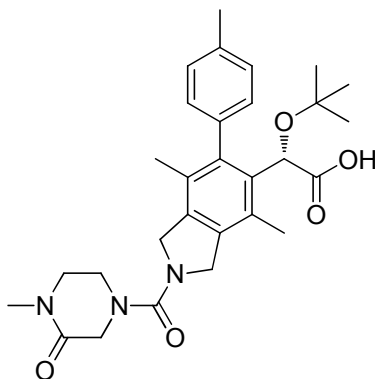
3H), 0.98 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 509.46 (M+1); 1017.92 (2M+1).

Ejemplo 89: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-piperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



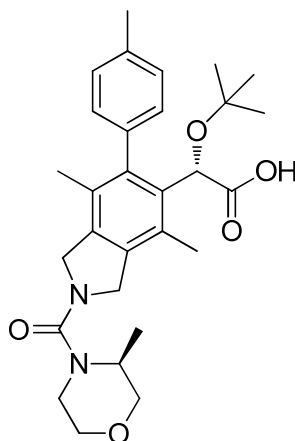
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (s, 9 H), 1.87 -2.00 (m, 5 H) 2.00 -2.10 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.32 - 3.43 (m, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 2 H), 4.66 - 4.79 (m, 2 H), 4.79 - 4.91 (m, 3 H), 5.18 (s, 1 H) 7.09 (d, J = 7.28 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.39(d, J = 7.03 Hz, 1 H). LCMS (ES+) (m/z): 497.52 (M+1), 519.49 (M+23), 993.94 (2M+1).

Ejemplo 90: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 508.44 (M+1); 1015.81 (2M+1).

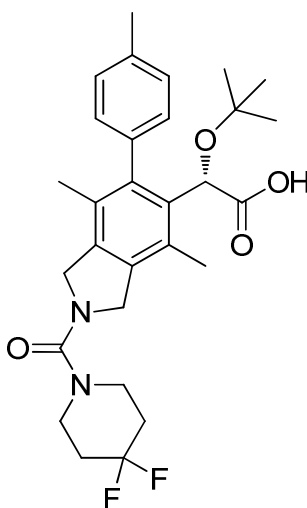
Ejemplo 91: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-3-metil-morfolin-4-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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 (br. s., 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 (br. s., 1 H). LCMS (ES+) (m/z): 495.53 (M+1), 517.47 (M+23), 989.77 (2M+1).

Ejemplo 92: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5



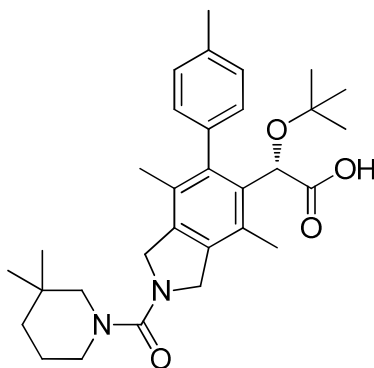
10

^1H RMN (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 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H), 7.35 (br. s., 1 H). LCMS (ES+) (m/z): 515.51 (M+1), 537.43 (M+23).

15

Ejemplo 93: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-dimetil-piperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

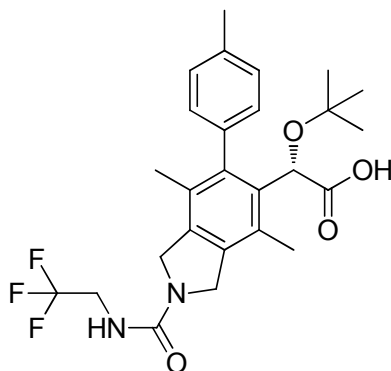
20



25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.01 (m, 4H), 5.14 (s, 1H), 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). LCMS(ES+) (m/z): 507.52 (M+1); 1013.91 (2M+1).

Ejemplo 94: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-((2,2,2-trifluoro-etil)-carbamoil)-isoindolin-5-il)-acético

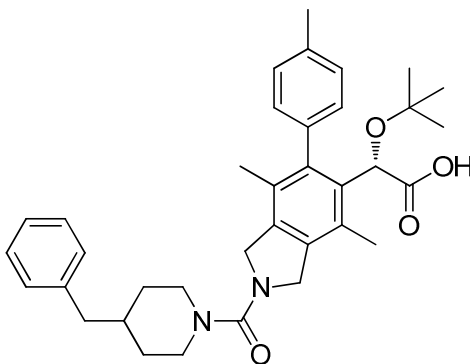


5

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 493.41 (M+1); 985.68 (2M+1).

10

Ejemplo 95: (S)-ácido 2-(2-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



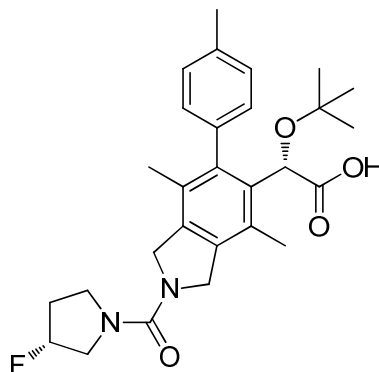
15

20

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 569.50 (M+1); 1137.87 (2M+1).

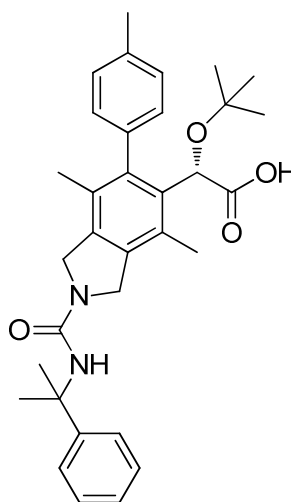
25

Ejemplo 96: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



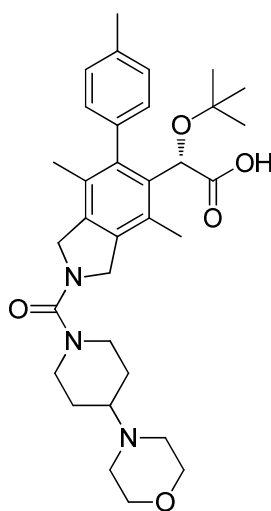
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.38-5.19 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.04-4.80 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.91-3.60 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (m, 2H). LCMS(ES $^+$) (m/z): 483.43 ($\text{M}+1$); 965.75 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 97: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((2-fenilpropan-2-il)-carbamoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, 1 H), 7.07 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 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). LCMS (ES+) (m/z): 529.53 (M+1), 1079.95 (2M+23).

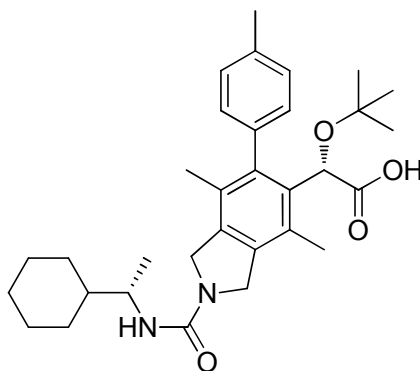
Ejemplo 98: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-morfolino-piperidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(((S)-1-ciclohexil-etil)-carbamoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

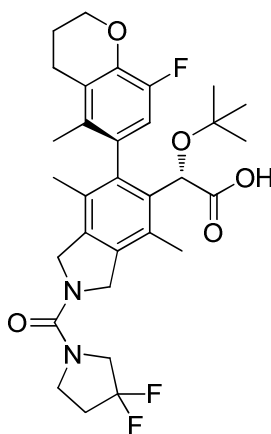
5



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 521.50 (M+1); 1041.91 (2M+1).

Ejemplo 100: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-(M)(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

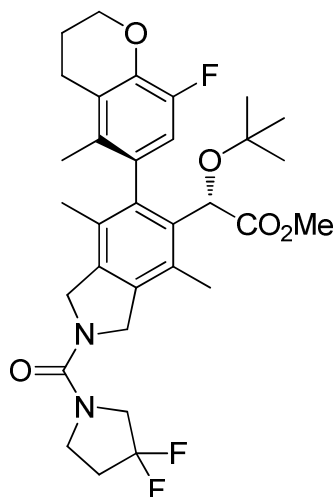


25

Paso 1: (2S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-

carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acetato de metilo

5



10

Una solución helada de fosgeno (0.129 mililitros, 0.243 milimoles, al 20 por ciento en PhMe) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) se trató por goteo con una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-
 15 ((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (45.7 miligramos, 0.10 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.0 mililitros). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (2.0 mililitros), y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se
 20 trató con piridina (0.01 mililitros, 0.124 milimoles), trietil-amina (0.04 mililitros, 0.287 milimoles), y 3,3-difluoro-pirrolidina, HCl (22 miligramos, 0.15 milimoles). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se
 25 filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (29 miligramos, 49 por ciento). LCMS(ES+) (m/z): 589.49 (M+1).

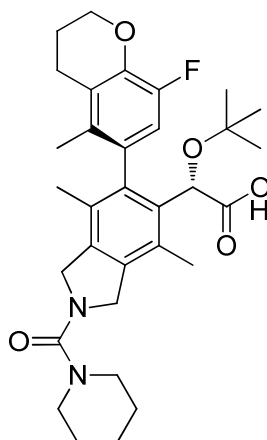
Paso 2: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-(M)(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución de (2S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (29 miligramos, 0.049 milimoles) en EtOH (3 mililitros), y 1,4-dioxano (3 mililitros), se trató con LiOH (1.0 mililitro, 1.0 milimoles), y se calentó a 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 3 con HCl 1N y entonces se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (15 miligramos, 53 por ciento), como un sólido blanco.¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 575.45 (M+1).

Ejemplo 101: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(M)(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

5



10

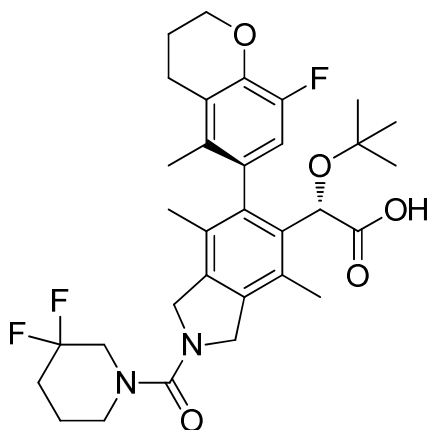
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 3.31 (br. s., 4H), 2.68 (m, 2H), 2.28 (s, 3 H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (br. s., 6H), 1.13 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 553.49 ($M+1$).

Ejemplo 102: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((R)-2-(3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

20



25

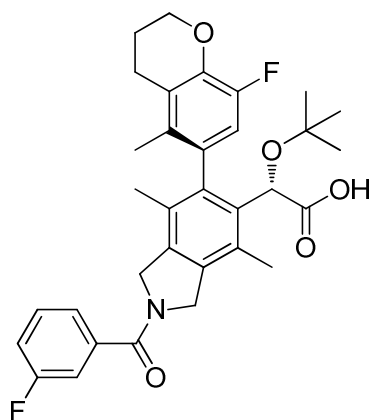
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (m, 1H), 5.06 (br. s, 1H), 4.78 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.27

(s, 3H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z):589.49 (M+1).

Ejemplo 103: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

5

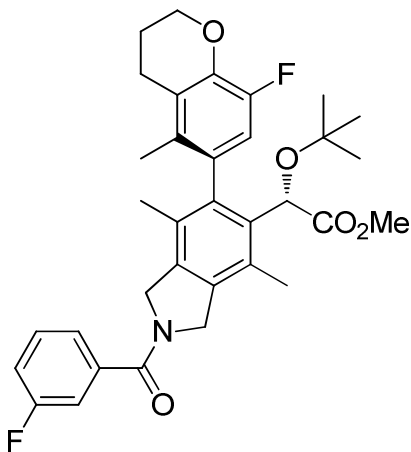
10



Paso 1. (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo

15

20



25

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (70 miligramos, 0.154 milimoles), y ácido 3-fluoro-benzoico (43 miligramos, 0.307 milimoles) en EtOAc (3 mililitros) se trató con Et₃N (0.064 mililitros, 0.461 milimoles), y T3P (0.23 mililitros, 0.387 milimoles, al

50 por ciento en EtOAc). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (39 miligramos, 44 por ciento), como un sólido blanco.. LCMS(ES+) (m/z): 578.35 (M+1).

Paso 2. (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (39 miligramos, 0.068 milimoles) en 1,4-dioxano (5 mililitros) se trató con LiOH 1M (1 mililitro, 1.00 milimoles), y se calentó a 70°C. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua, y se acidificó utilizando HCl 6N. La capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc, y la capa orgánica se concentró al vacío, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (21 miligramos, 24 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.26 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.06 (br.s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 564.41 (M+1).

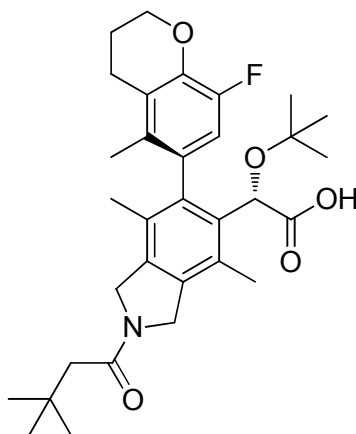
Ejemplo 104: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-dimetil-

butanoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al
Ejemplo 103.

5

10



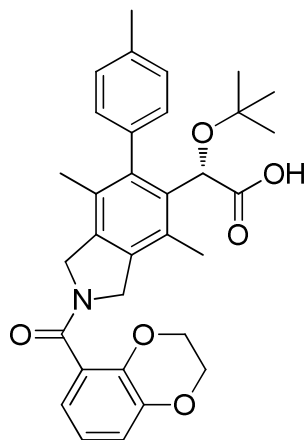
15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (m, 1H), 5.08 (br.s., 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). LCMS(ES+) (m/z):540.58 (M+1).

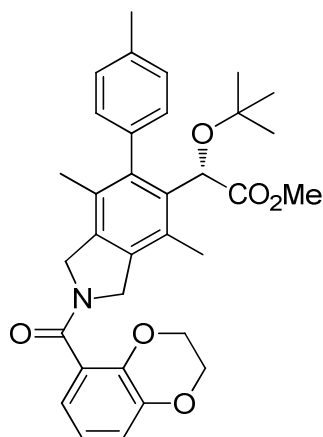
Ejemplo 105: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-
acético

20

25



Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo



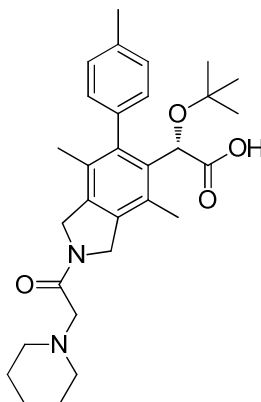
Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (40 miligramos, 0.105 milimoles) en acetato de etilo (2 mililitros) se trató con ácido 2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-carboxílico (37.8 miligramos, 0.210 milimoles), Et₃N (0.044 mililitros, 0.315 milimoles), y anhídrido propil-fosfónico (aproximadamente al 50 por ciento en peso en EtOAc) (0.156 mililitros, 0.262 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado, y las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (55 miligramos, 97 por ciento), como un sólido color púrpura. LCMS (*m/z*) ES⁺ = 544 (M+1).

Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzo-
[b][1,4]-dioxin-5-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-
acetato de metilo (55.3 miligramos, 0.102 milimoles) en tetrahidro-
furano (THF) (3 mililitros) y metanol (MeOH) (3 mililitros) se trató con
5 LiOH 2M (0.524 mililitros, 1.048 milimoles), y se agitó a 70°C.
Después de 10 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la
temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó
mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del
título (27.2 miligramos, 0.049 milimoles, 46.5 por ciento de
10 rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (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
15 Hz, 9H); LCMS (m/z) ES⁺ = 530 (M+1).

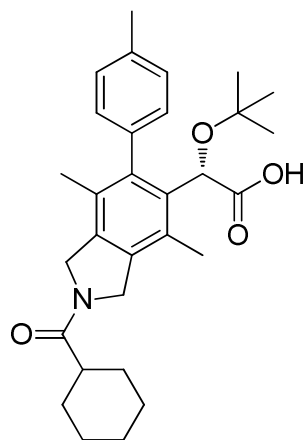
Los Ejemplos 106 a 123 se hicieron de una manera similar al
Ejemplo 105.

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



¹H RMN (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 (br. s., 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 (br. s., 1H), 0.99 (d, J = 1.8 Hz, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 493 (M+1).

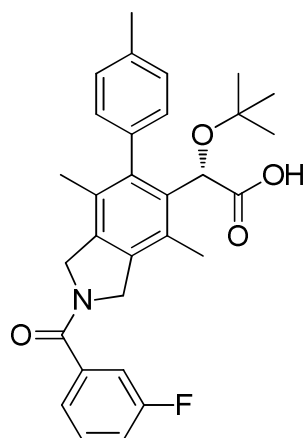
Ejemplo 107: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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 (br. s., 2H), 4.72 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 478 (M+1).

Ejemplo 108: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

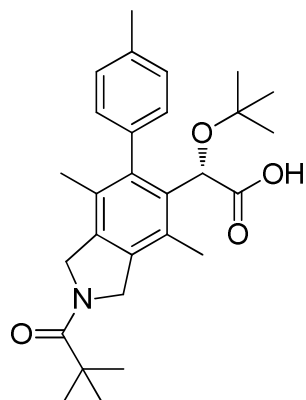


10

^1H RMN (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 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 490 ($M+1$).

Ejemplo 109: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-pivaloil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15

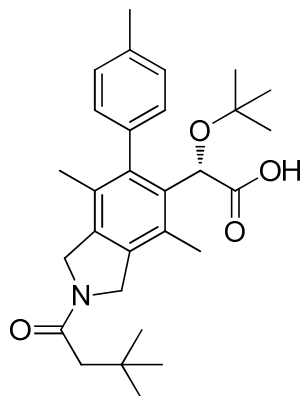


20

25

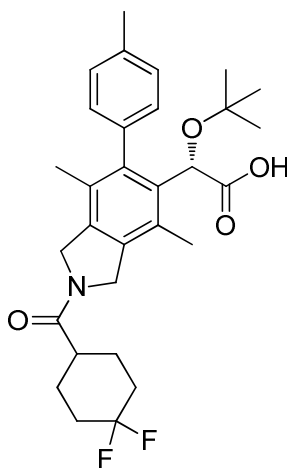
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.10 - 4.70 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 452 ($M+1$).

Ejemplo 110: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-dimetil-butanoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 466 (M+1).

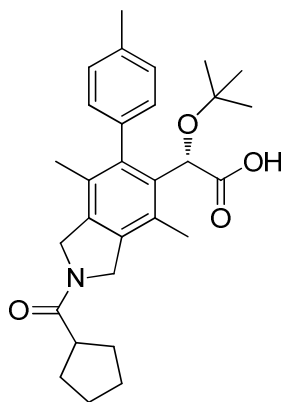
Ejemplo 111: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4,4-difluoro-ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.20

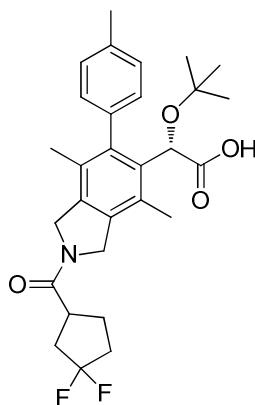
(m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.95 - 4.69 (m, 4H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 5H), 2.11 - 1.70 (m, 9H), 1.00 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 514 ($M+1$).

Ejemplo 112: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclopentan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



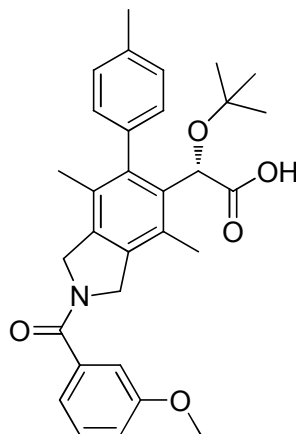
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (s, 9 H), 1.63 (d, $J = 5.52$ Hz, 2 H), 1.82 (d, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 7 H), 2.27 (br. s., 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.93 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 4.70 - 4.91 (m, 4 H), 5.16 (d, $J = 4.52$ Hz, 1 H), 7.08 (br. s., 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.36 (br. s., 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 464.49 ($M+1$), 486.40 ($M+23$), 927.84 ($2M+1$).

Ejemplo 113: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-ciclopentan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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 (br. s., 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 (br. s., 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 500.49 ($M+1$), 522.42 ($M+23$), 1021.78 ($2M+23$).

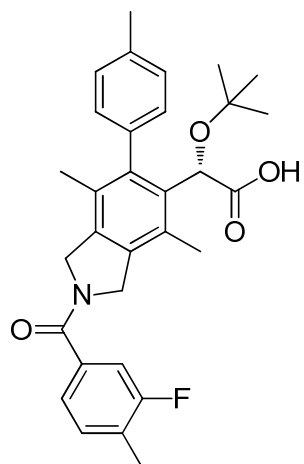
Ejemplo 114: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (d, $J = 8.03$ Hz, 9 H), 1.78 (br. s., 1.5 H), 1.86 -2.00 (m, 1.5 H), 2.14 (br. s., 1.5 H), 2.22 -2.36 (m, 1.5 H), 2.41 (br. s., 3 H), 3.86 (br. s., 3 H), 4.73 (d, $J = 12.55$ Hz, 3 H), 4.88 - 5.10 (m, 2 H), 5.15 (br. s., 1 H), 7.01 (br. s., 2 H), 7.05 - 7.18 (m, 3 H), 7.26 (br. s., 3 H), 7.36 (br. s., 2 H). LCMS(ES+) (m/z): 502.37 ($M+1$), 524.36 ($M+23$), 1003.69 ($2M+1$), 1025.53 ($2M+23$).

Ejemplo 115: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-4-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

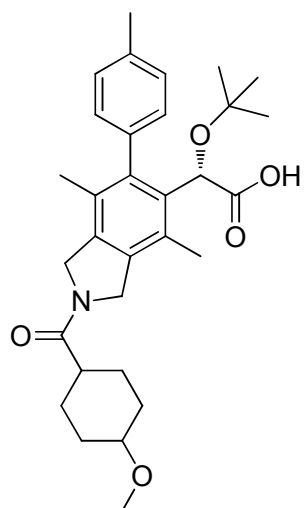


10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (d, $J = 8.53$ Hz, 9 H), 1.79 (s, 1.5 H), 1.94 (s, 1.5 H), 2.15 (s, 1.5 H), 2.31 (s, 1.5 H), 2.33 -2.38 (m, 4 H), 2.41 (d, $J = 5.27$ Hz, 3 H), 4.74 (d, $J = 13.80$ Hz, 2 H), 4.88-5.09 (m, 2 H), 5.15 (s, 1 H), 7.19-7.30 (m, 9 H), 7.35 (d, $J = 7.28$ Hz, 1 H). LCMS(ES+) (m/z): 504.38 (M+1), 1007.78 (2M+1), 1029.73 (2M+23).

15

Ejemplo 116: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-metoxi-ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

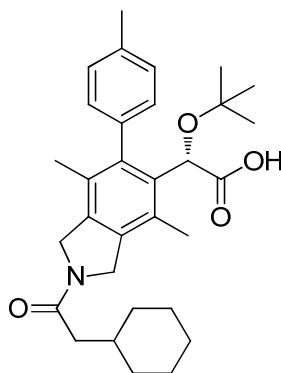
20



25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (br. s., 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). LCMS (ES+) (m/z): 508.54 (M+1), 1015.78 (2M+1), 1037.62 (2M+23).

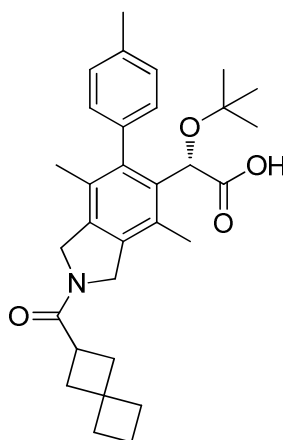
Ejemplo 117: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-ciclohexil-acetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 492 (M+1).

Ejemplo 118: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(espiro-[3.3]heptano-2-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

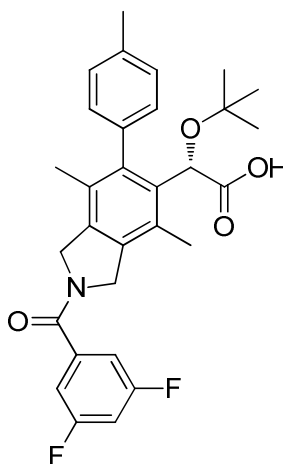


10

^1H RMN (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 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 5H), 1.00 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 490.51 ($M+1$).

Ejemplo 119: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,5-difluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

25

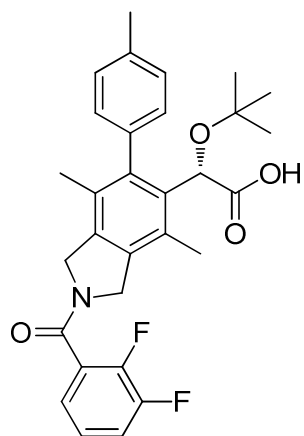
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (tdt, $J = 2.3, 6.5, 8.8$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 2H), 4.81 - 4.63 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 4.9$

Hz, 3H), 2.36 -2.12 (m, 3H), 2.00 -1.76 (m, 3H), 0.99 (d, J = 7.6 Hz, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 508 (M+1).

Ejemplo 120: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-difluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

10



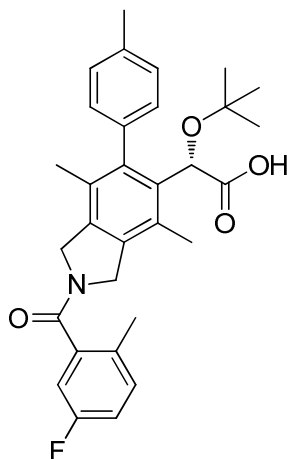
15

^1H RMN (400 MHz, 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). LCMS(ES+) (m/z): 508 (M+1).

Ejemplo 121: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(5-fluoro-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

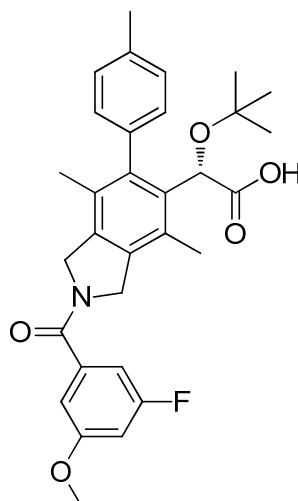
20

25



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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). LCMS(ES+) (m/z): 504 (M+1).

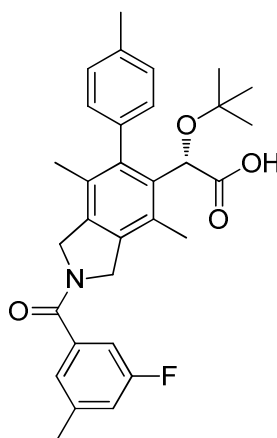
Ejemplo 122: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-5-metoxibenzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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). LCMS(ES+) (m/z): 520 (M+1).

Ejemplo 123: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-5-metilbenzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5



10

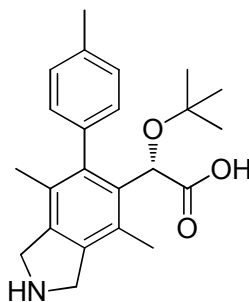
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 5.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 4.80 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 6H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.74 (m, 3H), 0.93 (d, J = 7.3 Hz, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 504 ($M+1$).

Ejemplo 124: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 1.

20



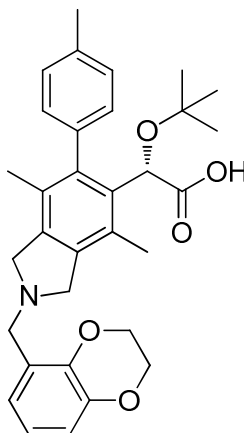
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 0.95 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 368 ($M+1$).

25

Ejemplo 125: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-((2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-

acético.

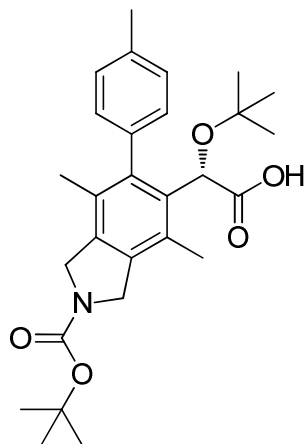
El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 1.



^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 516 ($M+1$).

Ejemplo 126: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(terbutoxi-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

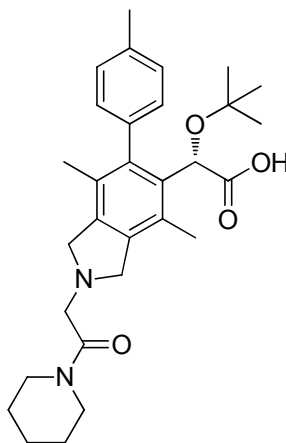
El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 48.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (br. s., 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). LCMS(ES-)(m/z): 466 ($M-1$).

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

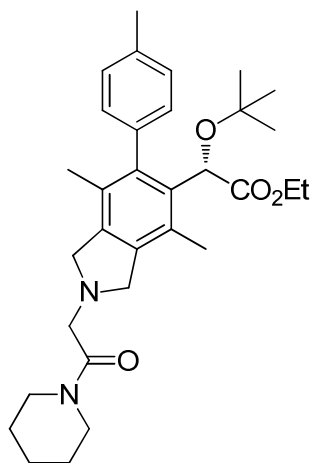
10



15

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

20



25

Una suspensión helada de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (20 miligramos, 0.051 milimoles)

en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros) se trató con 2-cloro-1-(piperidin-1-il)-etanona (9.81 miligramos, 0.061 milimoles), y Et₃N (10.57 microlitros, 0.076 milimoles). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y las capas se dividieron. 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 miligramos, 120 por ciento de rendimiento) como un aceite color café. LCMS(ES+) (m/z): 521.56 (M+1).

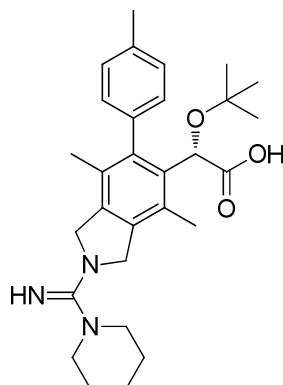
Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución helada del (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-acetil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo crudo (44.3 miligramos, 0.083 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) y etanol (3 mililitros), se trató con LiOH 2M (0.208 mililitros, 0.415 milimoles) y se agitó a 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (15 miligramos, 34.6 por ciento de rendimiento) como un sólido color beige. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES⁻ = 505 (M-1).

Ejemplo 128: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il))-

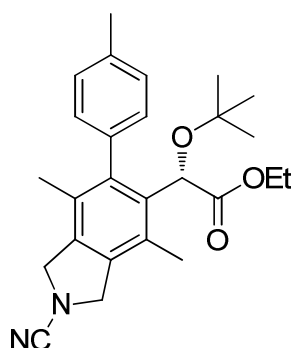
metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5



Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-ciano-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

10



15

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (30 miligramos, 0.076 milimoles) y Et₃N (0.014 mililitros, 0.099 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros) se trató con una solución de bromuro de cianógeno (9.24 miligramos, 0.087 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se filtró a través de un filtro de PTFE Acrodisc, y se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título

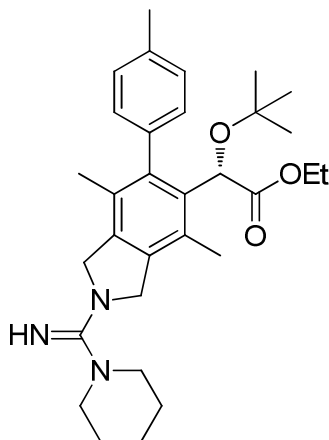
25

(36.9 miligramos, 115 por ciento de rendimiento), como un aceite color café. LCMS (m/z) $ES^+ = 443$ ($M+Na$).

Paso 2: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

5

10



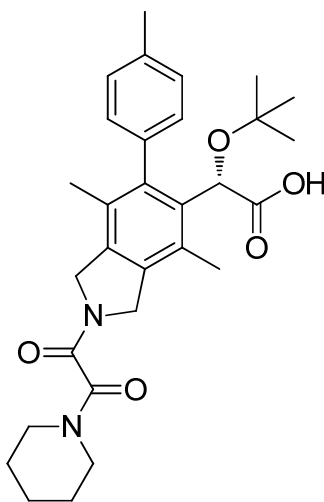
Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-ciano-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (17.3 miligramos, 0.041 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros) se trató con piperidina (0.3 mililitros), y se calentó a 60°C. Después de 18 horas, se agregó piperidina adicional (400 microlitros), y piridina (20 microlitros), y se continuó la agitación durante 6 horas adicionales. Se agregó piperidina adicional (400 microlitros), y Et_3N (0.014 mililitros, 0.099 milimoles), y la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y ésta última se dividió. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título. LCMS

(m/z) $ES^+ = 506$ ($M+1$).

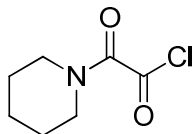
Paso 3: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (20 miligramos, 0.041 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros) y EtOH (0.5 mililitros), se trató con LiOH 2M (205 microlitros), y se agitó a 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (1.1 miligramos, 2.073 micromoles, 3.91 por ciento de rendimiento). 1H RMN (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 (br. s., 4H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.77 (br. s., 6H), 0.99 (s, 9H); LCMS (m/z) $ES^+ = 478$ ($M+1$).

Ejemplo 129: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

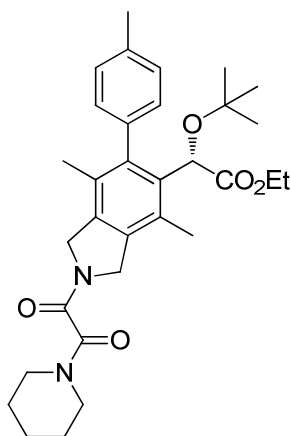


Cloruro de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)-acetilo



5 Una solución helada de ácido 2-oxo-2-(piperidin-1-il)-acético (70 miligramos, 0.445 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.8 mililitros) se trató con cloruro de oxalilo (0.058 mililitros, 0.668 milimoles) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 gotas). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (100.3 miligramos, 0.571 milimoles, 128 por
10 ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 1.81 -1.60 (m, 6H); LCMS (*m/z*) ES+= 172 (M+1, metil-éster).

Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-
15 (piperidin-1-il)-acetil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo



25 Una suspensión helada de cloruro de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)-

acetilo (17.76 miligramos, 0.101 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros) se trató por goteo con una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (40 miligramos, 0.101 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros) y Et₃N (0.014 mililitros, 0.101 milimoles), y se calentó entonces a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con dicloro-metano (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 (del 0 al 100 por ciento de EtOAc/Hexano), para proporcionar el compuesto del título (44.3 miligramos, 0.083 milimoles, 82 por ciento de rendimiento) como un aceite color café. LCMS (*m/z*) ES⁺ = 1070 (2M+1).

Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(imino-(piperidin-1-il)-metil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

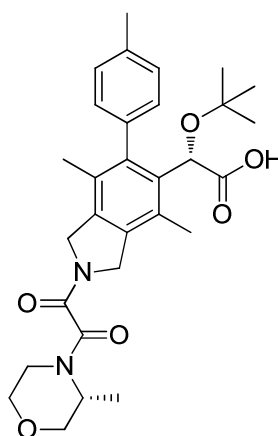
Una solución helada de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-acetil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (44.3 miligramos, 0.083 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) y Etanol (3 mililitros), se trató con LiOH 2M (0.208 mililitros, 0.415 milimoles) y se agitó a 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (15 miligramos, 34.6 por ciento de rendimiento) como un sólido color beige. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 -

7.18 (m, 2H), 7.08 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES^- = 505 (M-1).

5 **Ejemplo 130:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-((R)-3-metil-morfolino)-2-oxoacetil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 129.

10

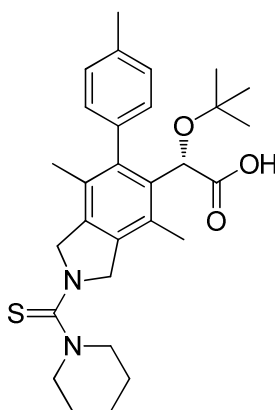


15

1H RMN (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). LCMS(ES^-)(m/z): 521 (M-1).

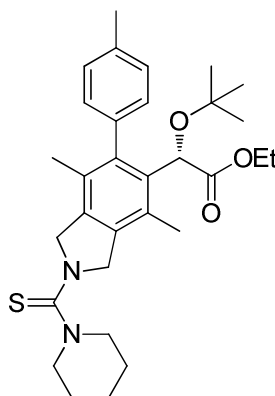
25 **Ejemplo 131:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonothioil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

5



Paso 1. (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonothioil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

10



15

Una suspensión helada de 1,1'-tiocarbonil-di-imidazol (18.92 miligramos, 0.106 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro) se trató por goteo con una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (40 miligramos, 0.101 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro). Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se trató con piperidina (0.011 mililitros, 0.111 milimoles), y la agitación se continuó a 0°C. Después de 1 hora, se agregó piperidina adicional (9 microlitros), y piridina (9 microlitros, 0.111 milimoles), y se continuó la agitación a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 40°C. Después de 18 horas,

25

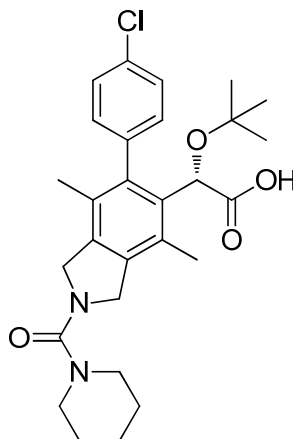
la mezcla de reacción se calentó a 60°C. Después de 18 horas, se agregó dicloro-metano adicional (DCM) (0.5 mililitros), y piperidina (200 microlitros), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con dicloro-metano (DCM), y se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (38.7 miligramos, 0.074 milimoles, 73.2 por ciento de rendimiento) como una espuma color café. LCMS (*m/z*) ES⁺ = 523 (M+1).

Paso 2. (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonothioil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución del (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonothioil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo crudo (38.7 miligramos, 0.074 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros), y Etanol (1.5 mililitros), se trató con LiOH 2M (0.37 mililitros, 0.74 milimoles), y se calentó a 65°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (16.6 miligramos, 0.032 milimoles, 31.9 por ciento de rendimiento) como un sólido color beige rosáceo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 - 4.92 (m, 5H), 3.47 (br. s., 4H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.71 (br. s., 6H), 0.94 (s, 9H); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 495 (M+1).

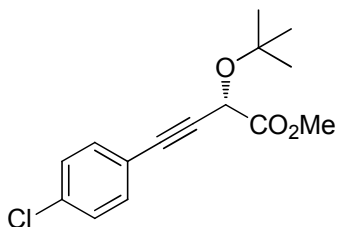
Ejemplo 132: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

5



10

(S)-2-(terbutoxi)-4-(4-cloro-fenil)-but-3-inoato de metilo



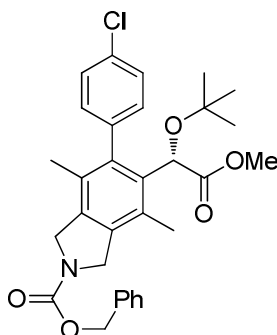
15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Paso 6 en el Ejemplo 8 excepto que utilizando 1-cloro-4-yodo-benceno en el paso 3. ^1H RMN (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).

20

Paso 1: (S)-5-(1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de bencilo

25

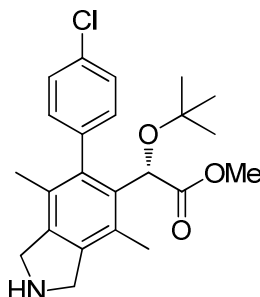


A un matraz secado al horno bajo N₂ se le agregó BINAP racémico (18 miligramos, 0.029 milimoles), y [Rh(cod)₂]BF₄ (11.5 miligramos, 0.029 milimoles) en dicloro-metano (DCM) seco (5 mililitros); después de 5 minutos, se burbujeó gas de H₂ a través de la solución, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂. Después de 1 hora, se agregó una solución de (S)-2-(terbutoxi)-4-(4-cloro-fenil)-but-3-inoato de metilo (80 miligramos, 0.285 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), seguido por la adición por goteo de una solución de di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo (109 miligramos, 0.427 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se cargó con di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo adicional (109 miligramos, 0.427 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), y se continuó la agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 40 por ciento de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (85 miligramos, 0.159 milimoles, 55.6 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 558.4 (M+Na).

25 Paso 2: (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-

isoindolin-5-il)-acetato de metilo

5

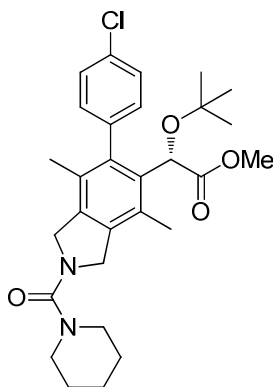


Una solución de (S)-5-(1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (70 miligramos, 0.131 milimoles) en metanol (MeOH) (1.5 mililitros) se trató con Pd/C (14.0 miligramos, 0.131 milimoles), y entonces se colocó bajo una atmósfera de H₂. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (64 miligramos, 56 por ciento). ¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 402.9 (M+H).

15

Paso 3: (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo.

20



25

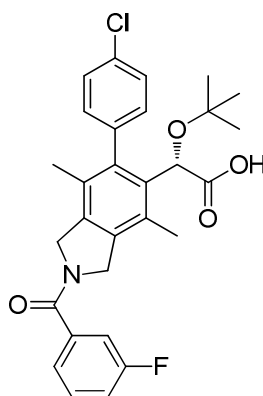
Una solución helada de fosgeno (al 20 por ciento en tolueno) (0.079 mililitros, 0.149 milimoles) se trató por goteo con una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (20 miligramos, 0.050 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (1.25 mililitros). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en tetrahydrofurano (THF) (1.2 mililitros). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó piridina (4.23 microlitros, 0.052 milimoles), seguida por piperidina (5.16 microlitros, 0.052 milimoles). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con HCl 1M, H₂O, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc-Hexanos), para proporcionar el compuesto del título (20 miligramos, 0.039 milimoles, 78 por ciento de rendimiento). LCMS (ES+) (m/z): 513.44 (M+H).

20 Paso 4: (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo.

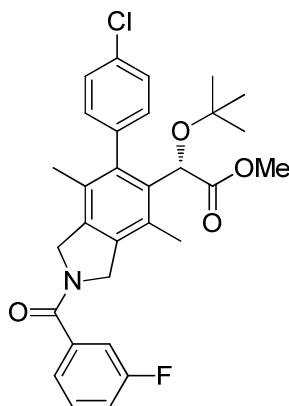
Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (20 miligramos, 0.039 milimoles) en 1,4-dioxano (1.2 mililitros) se trató con LiOH 2M (0.373 mililitros, 0.746 milimoles), y se calentó hasta

70°C. Después de 72 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (6.0 miligramos, 24 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.99 (s, 10 H) 1.64 (br. s., 6 H) 1.87 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.30 (br. s., 4 H) 4.69 (t, J = 14.38 Hz, 2 H) 4.75 - 4.88 (m, 2 H) 5.04 (br. s., 1 H) 7.12 (d, J = 7.50 Hz, 1 H) 7.38 - 7.50 (m, 3 H). LCMS (ES+) (m/z): 499.44 (M+H).

Ejemplo 133: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil))-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.



Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil))-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo



A una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (19.5 miligramos, 0.049 milimoles) en EtOAc (0.5 mililitros), se le agregaron ácido 3-fluoro-benzoico (13.60 miligramos, 0.097 milimoles), trietil-amina (0.020 mililitros, 0.146 milimoles), y T3P (50 por ciento en peso) (0.072 mililitros, 0.121 milimoles). Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (del 0 al 40 por ciento de EtOAc-Hexanos), para proporcionar el compuesto del título (13 miligramos, 0.025 milimoles, 51.1 por ciento de rendimiento). LCMS (ES+) (m/z): 524.42 (M+H).

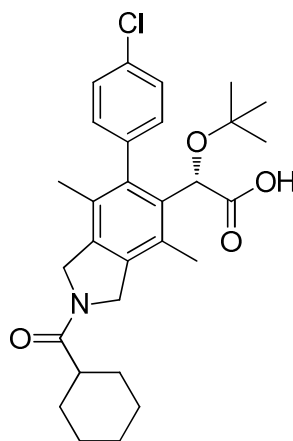
15 Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (13 miligramos, 0.025 milimoles) en 1,4-dioxano (0.5 mililitros) se trató con LiOH 2 M (0.125 mililitros, 0.25 milimoles), y se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con HCl 1M. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el

compuesto del título (7.5 miligramos, 0.015 milimoles, 30.3 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.53 - 7.29 (m, 5H), 7.23 - 6.98 (m, 3H), 5.05 (br. s., 1H), 5.05 - 4.64 (m, 4H), 2.36 - 2.13 (d, 3H), 1.94 - 1.74 (d, 3H), 1.00 (d, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 510.41/512.39 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 134: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 133.

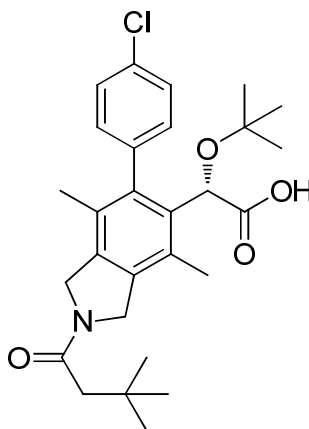


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.13 (d, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.89 - 4.71 (m, 4H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.28 (d, 3H), 1.89 (d, 3H), 1.82 (d, 4H), 1.76 - 1.29 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 498.48/500.51 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 135: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-butanoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 133.

5

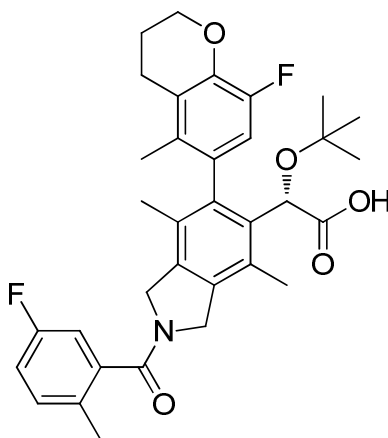


10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3 H), 7.13 (br. s., 1 H), 5.06 (br. s., 1 H), 4.88 - 4.72 (m, 4 H), 2.36 - 2.30 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.13 (d, 9 H), 1.01 (s, 9 H). LCMS(ES+) (m/z): 486.46/488.39 (M+1).

15 **Ejemplo 136:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((R)-2-(5-fluoro-2-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 103.

20

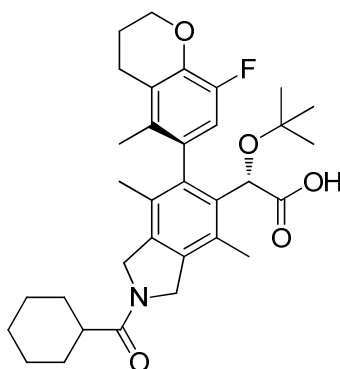


25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 1H) (bajo 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). LCMS(ES+) (m/z): 578.47 (M+1)

Los Ejemplos 137 a 162 se hicieron de una manera similar al Ejemplo 103.

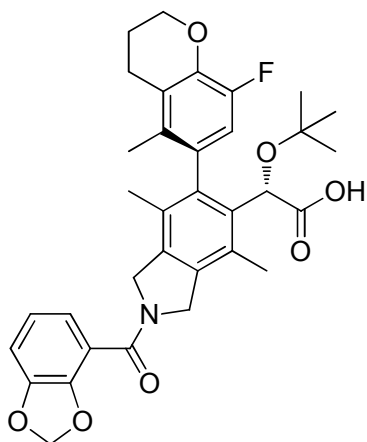
Ejemplo 137: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(ciclohexan-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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); LCMS(ES+) (m/z): 552.62 (M+1)

Ejemplo 138: (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

5

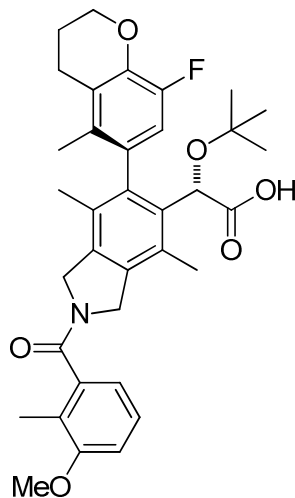


10

^1H RMN (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); ES+MS:590.47 (M+1)

Ejemplo 139: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-
croman-6-il)-2-(3-metoxi-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

15



20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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-

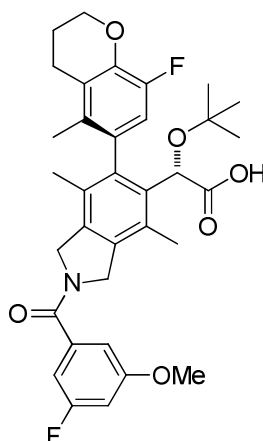
25

1.63 (m, 6H), 1.13 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 590.57 (M+1).

Ejemplo 140: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

5

10



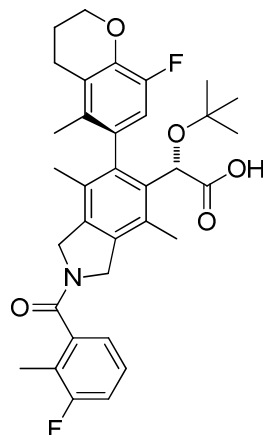
15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 594.55 (M+1).

Ejemplo 141: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-2-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

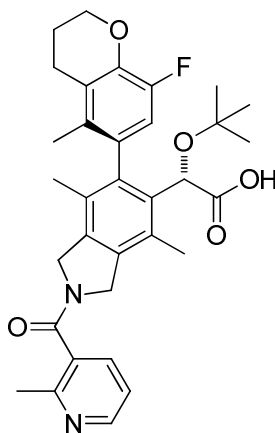
25



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 578.55 ($\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 142:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-metil-nicotinoil)-isoindolin-5-il)-acético

10

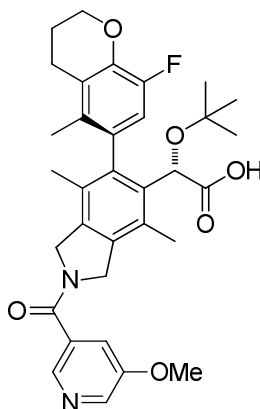


15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 561.55 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 143: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-metoxi-nicotinoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

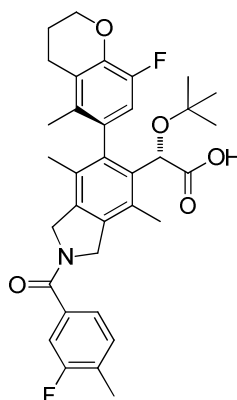


25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ mezcla de rotámeros: 8.51 (m, 2H), 7.54 (bs, 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). LCMS(ES+) (m/z): 577.56 (M+1).

5 **Ejemplo 144:** (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-4-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético ácido

10

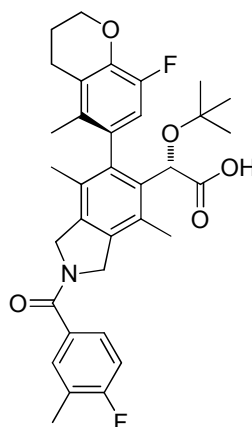


15

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 578.51 (M+1).

Ejemplo 145: (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético ácido

20

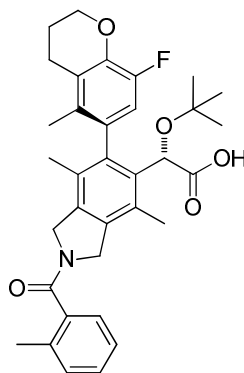


25

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 578.50 (M+1).

5 **Ejemplo 146:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-metil-benzoil)-isoindolin-5-il)-acético

10

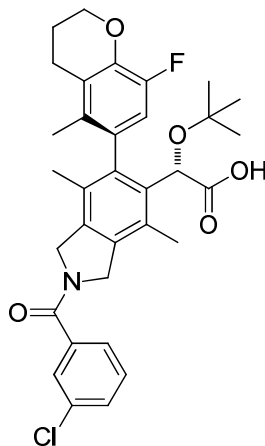


15

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 560.53 (M+1).

Ejemplo 147: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

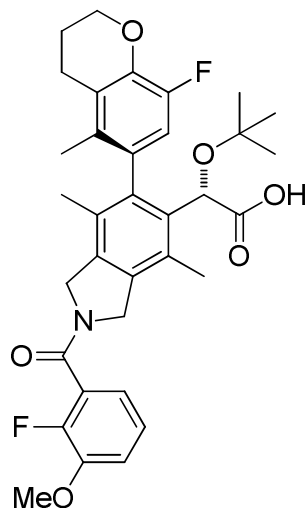
20



25

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 580.48 (M+1).

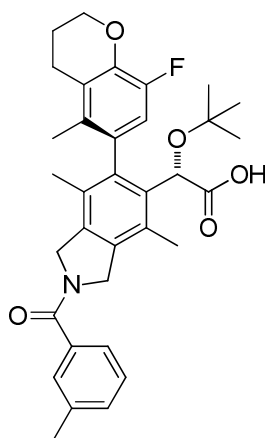
Ejemplo 148: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2-fluoro-3-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 594.55 (M+1).

Ejemplo 149: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-2-(3-metil-benzoil)-isoindolin-5-il)-acético

5

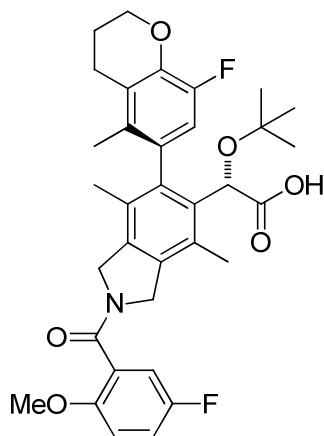


10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 560.55 (M+1).

Ejemplo 150: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(5-fluoro-2-metoxi-benzoyl)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

15



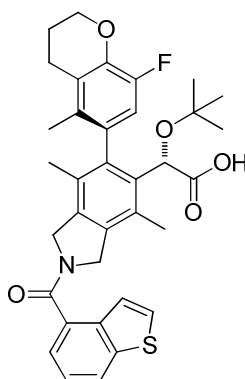
20

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 594.55

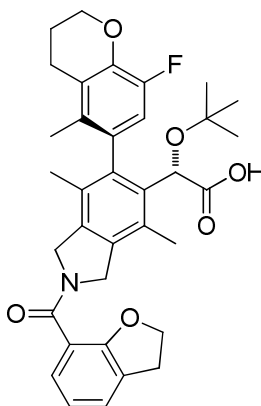
(M+1).

Ejemplo 151: (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-[b]-tiofen-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



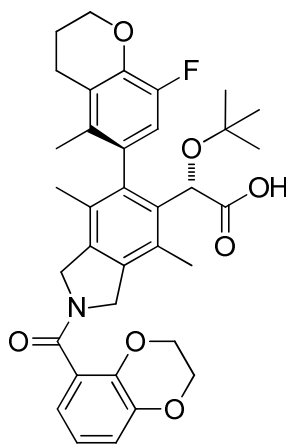
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ mezcla de rotámeros: 7.99 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 3H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 2.38-2.08 (m, 5H), 1.89-1.59 (m, 6H), 1.13 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 602.49 (M+1).

Ejemplo 152: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,3-dihidro-benzo-furan-7-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 588.48 (M+1).

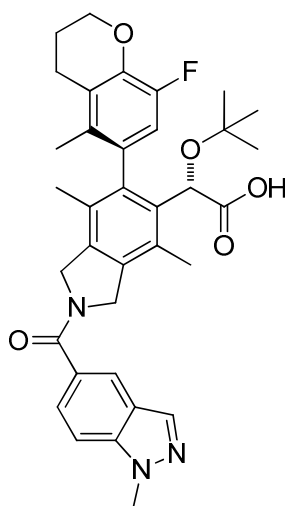
Ejemplo 153: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,3-dihidro-benzo-[b][1,4]-dioxin-5-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 604.51 (M+1).

Ejemplo 154: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

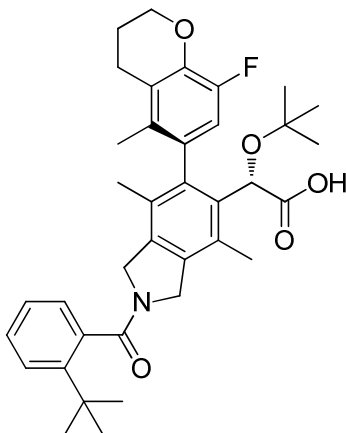
5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 600.5 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 155: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-(terbutil)-benzoil)-6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

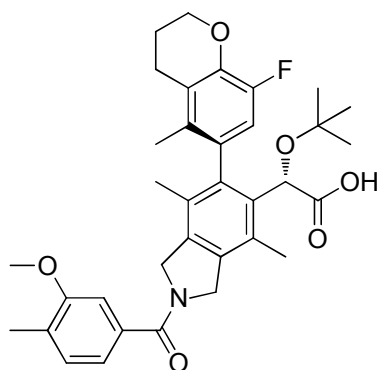


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7.59-7.11 (m, 4H), 6.66 (m, 1H), 5.10-4.34 (m, 5H), 4.25 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37-2.07 (m, 6 H), 1.91-1.21 (m, 17H) 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+)

25

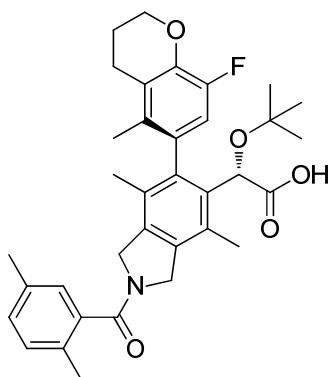
(m/z): 602.48 (M+1).

Ejemplo 156: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-metoxi-4-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 590.40 (M+1); 1179.88 (2M+1).

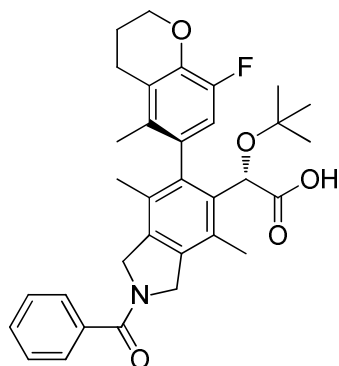
Ejemplo 157: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,5-dimetil-benzoil)-6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 a

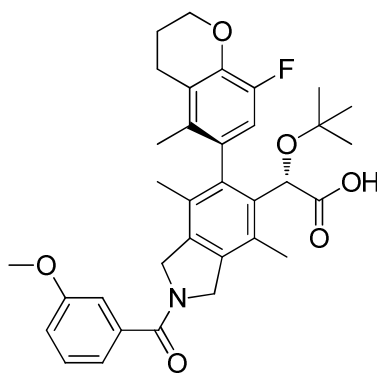
2.05 (m, 11H), 1.89-1.59 (m, 6H) 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 574.40 (M+1); 1147.97 (2M+1).

Ejemplo 158: (S)-ácido 2-(2-benzoil-6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 a 2.04 (m, 5H), 1.91-1.63 (m, 6H) 1.13 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 546.52 (M+1); 1091.89 (2M+1).

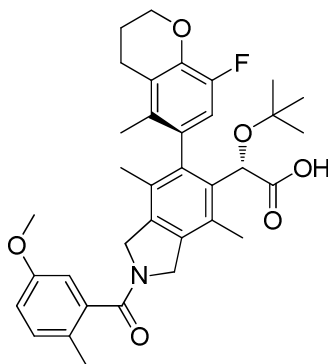
Ejemplo 159: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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-

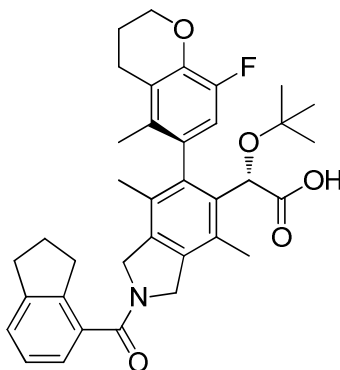
1.59 (m, 6H) 1.10 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 576.54 (M+1); 1152.00 (2M+1).

Ejemplo 160: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-metoxi-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



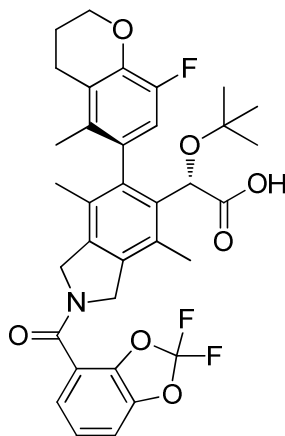
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7.20 (m, 1H), 6.95-6.79 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 5.03 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.41-2.04 (m, 8H), 1.93-1.59 (m, 6H) 1.13 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 590.58 (M+1); 1180.00 (2M+1).

Ejemplo 161: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-carbonil)-6-((M)-8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, 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 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 586.59 (M+1).

Ejemplo 162: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



10

15

¹H RMN (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 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 626.50 (M+1).

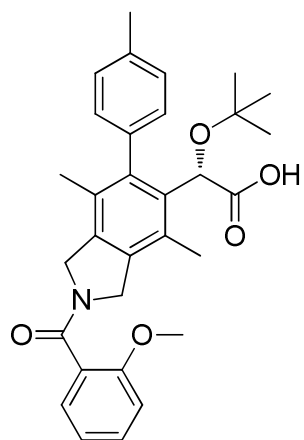
20

Los Ejemplos 163 a 167 se hicieron de una manera similar al Ejemplo 105.

Ejemplo 163: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

5

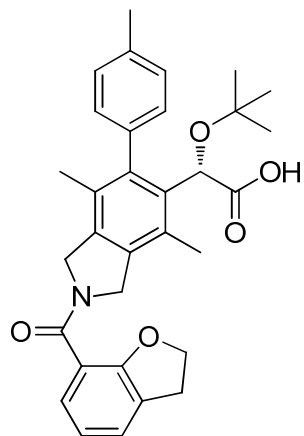


10

^1H RMN (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 (br. s., 2H), 4.60 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES^+ = 502.52 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 164: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzofuran-7-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

25

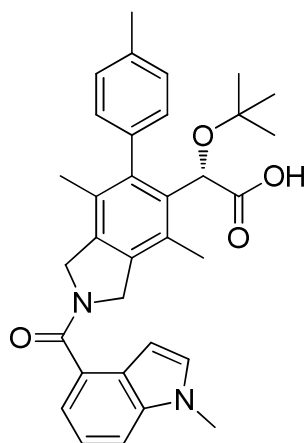
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 7.7, 12.5 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 5.7, 7.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 4.77 (br. s., 2H), 4.66 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 2.42 (d, J = 6.6 Hz,

3H), 2.38 -2.13 (m, 3H), 1.97 -1.71 (m, 3H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 9H);
LCMS (m/z) $ES^+ = 514.54$ ($M+1$).

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

5

10



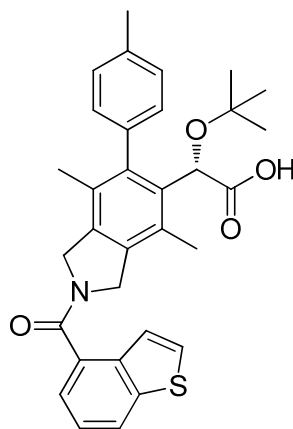
15

1H RMN (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); LCMS (m/z) $ES^+ = 525.57$ ($M+1$).

Ejemplo 166: (S)-ácido 2-(2-(benzo-[b]-tiofen-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

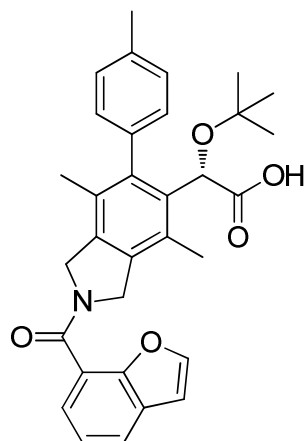
20

25



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 528.50 (M+1).

Ejemplo 167: (S)-ácido 2-(2-(benzo-furan-7-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

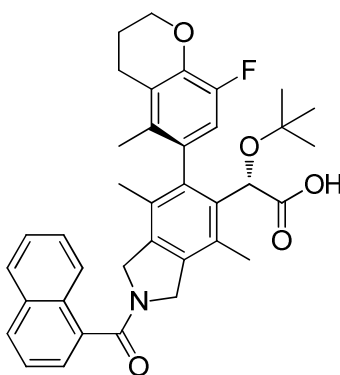


¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 3H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 4.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.96 (s, 1.5H), 1.66 (s, 1.5H), 0.93 (d, J = 13.5 Hz, 9H) LCMS (m/z) ES⁺ = 512.51 (M+1).

Los Ejemplos 168 a 200 se hicieron de una manera similar al Ejemplo 103.

Ejemplo 168: (S)-ácido 2-((M)-2-(1-naftoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

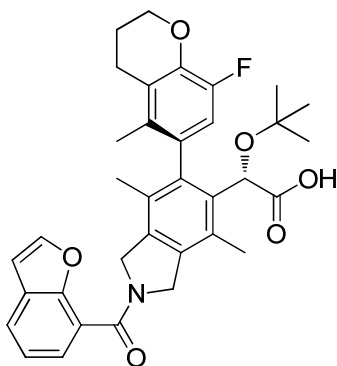
5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 596.55 ($\text{M}+1$); 1192.95 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 169: (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-furan-7-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

15



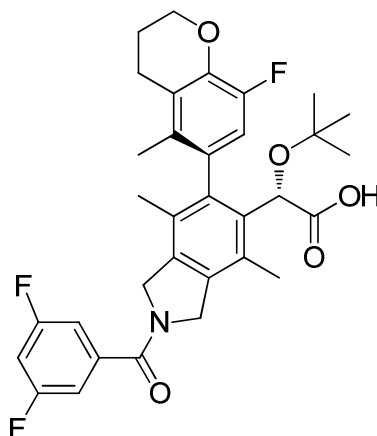
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7.69 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.07 (m, 3H), 4.69 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.40 a 2.00 (m, 5H), 1.92-1.53 (m, 6H), 1.11 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 586.38 ($\text{M}+1$); 1172.50 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 170: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,5-difluoro-

25

benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

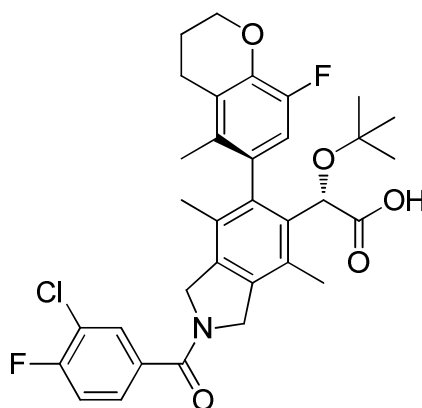
5



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 582.51 ($\text{M}+1$); 1163.80 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 171: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-4-fluoro-
 15 benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

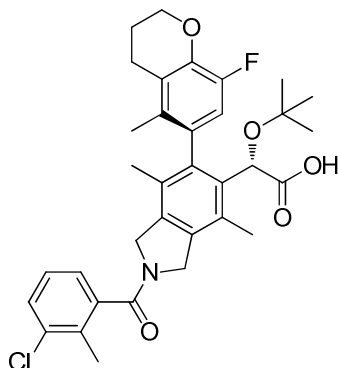
20



25 ^1H RMN (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,

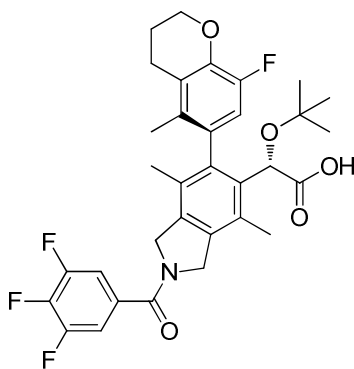
2H), 4.26 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.37-2.04 (m, 5H), 1.89-1.64 (m, 6H), 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 598.34 (M+1); 1197.48 (2M+1).

Ejemplo 172: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-2-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 598.35 (M+1); 1189.84 (2M+1).

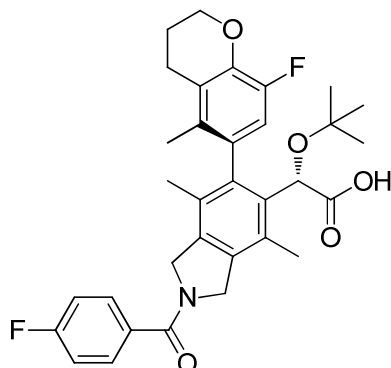
Ejemplo 173: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(3,4,5-trifluorobenzoyl)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 600.52 (M+1).

Ejemplo 174: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(4-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

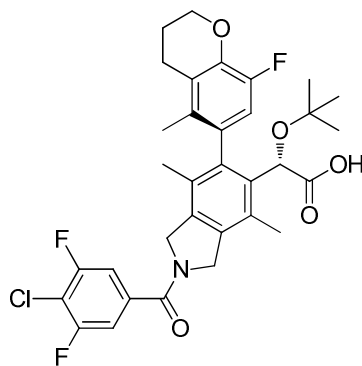


10

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 564.53 (M+1); 1127.26 (2M+1).

15

Ejemplo 175: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4-cloro-3,5-difluoro-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7.22 (m,

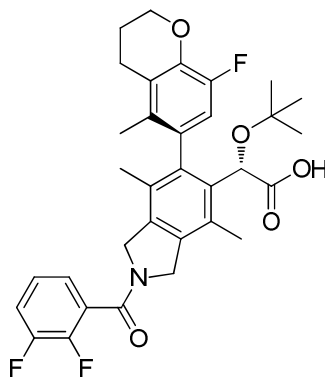
25

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). LCMS (ES+) (m/z): 616.31 (M+1).

Ejemplo 176: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,3-difluoro-

5 benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

10



15

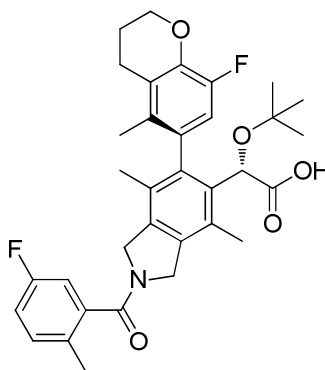
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7.23 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.01 (m, 3H), 4.66 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.39-2.03 (m, 5H), 1.90-1.63 (m, 6H), 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 582.35 (M+1); 1163.74 (2M+1).

Ejemplo 177: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(5-fluoro-2-metil-

benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-

acético

20

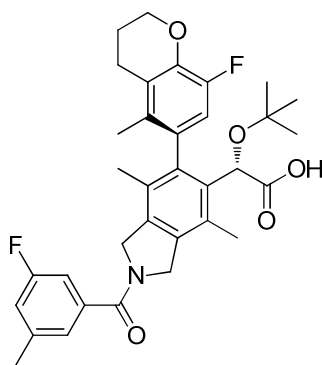


25

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 578.38 (M+1); 1156.42 (2M+1).

5 **Ejemplo 178:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-5-metil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

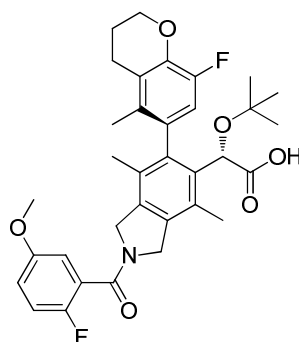
10



15 ^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 578.45 (M+1); 1155.76 (2M+1).

20 **Ejemplo 179:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

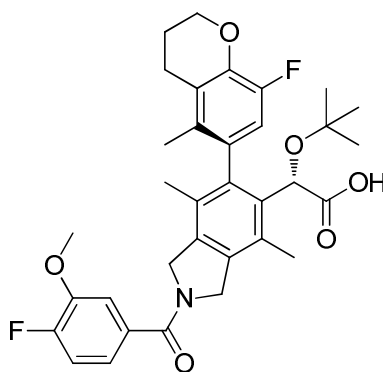
25



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 594.49 (M+1); 1187.73 (2M+1).

5 **Ejemplo 180:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4-fluoro-3-metoxi-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

10

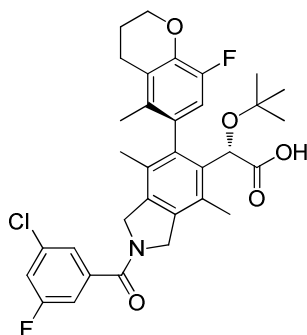


15

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 594.48 (M+1); 1178.78 (2M+1).

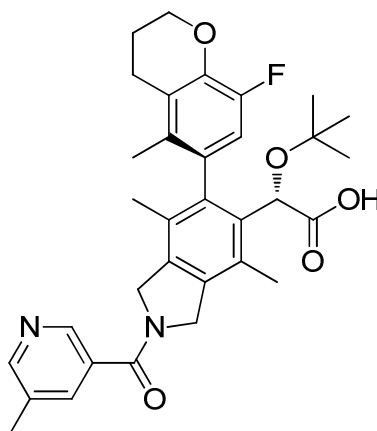
20 **Ejemplo 181:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-5-fluorobenzoyl)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

25



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 598.35 (M+1); 1197.65 (2M+1).

Ejemplo 182: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(5-metil-nicotinoil)-isoindolin-5-il)-acético



10

15

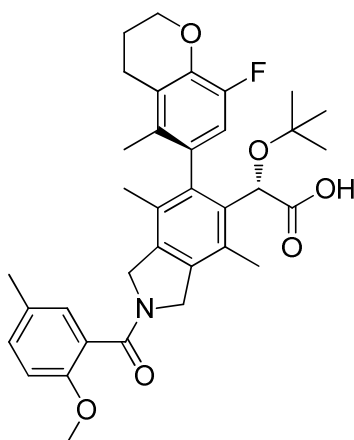
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 8.92 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.04 (m, 3H), 4.81 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 2.76-2.53 (m, 5H), 2.39-2.04 (m, 5H), 1.92-1.64 (m, 6H), 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 561.37 (M+1); 1121.84 (2M+1).

20

Ejemplo 183: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-metoxi-5-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

25

5

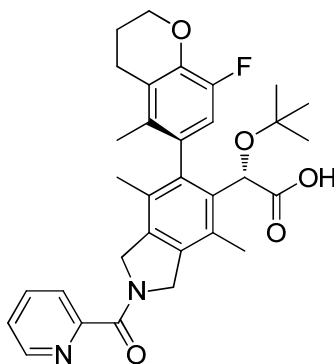


10

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 590.40 (M+1); 1179.86 (2M+1).

Ejemplo 184: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-picolinoil-isoindolin-5-il)-acético

15



20

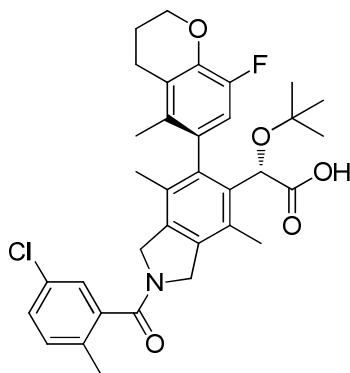
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 8.69 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.15 (m, 5H), 4.26 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.38-2.05 (m, 5H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 547.34 (M+1); 1116.34 (2M+23).

25

Ejemplo 185: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(5-cloro-2-metil-

benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

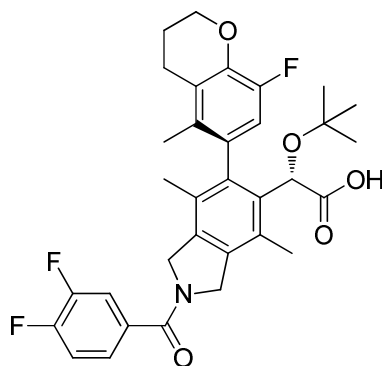
5



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 594.34 ($\text{M}+1$); 1187.87 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 186: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,4-difluoro-
benzoi)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

15

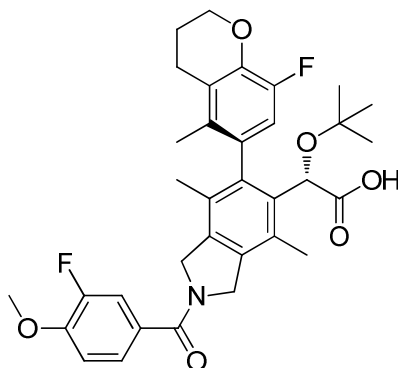


20

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 582.35 ($\text{M}+1$); 1185.63 ($2\text{M}+23$).

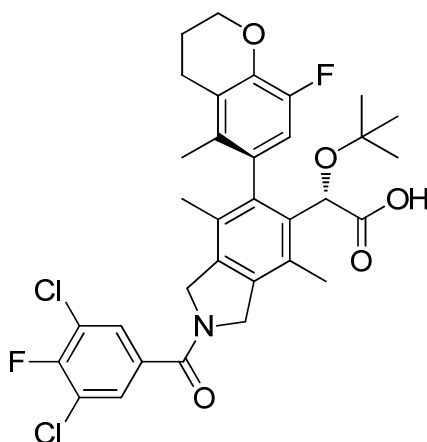
25

Ejemplo 187: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 594.39 (M+1), 1187.75 (M+23).

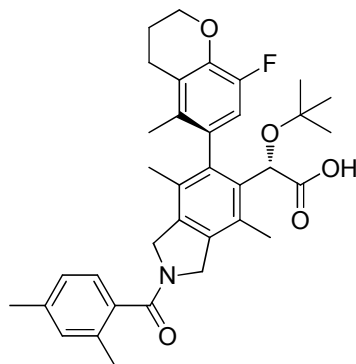
Ejemplo 188: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,5-dicloro-4-fluorobenzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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,

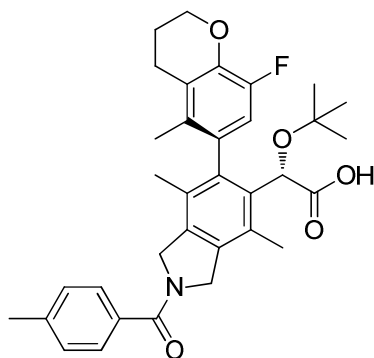
2H), 2.36-2.04 (m, 5H), 1.89-1.66 (m, 6H) 1.11 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 632.33 (M+1).

Ejemplo 189: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,4-dimetil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 574.58 (M+1), 1147.92 (2M+1).

Ejemplo 190: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(4-metil-benzoil)-isoindolin-5-il)-acético

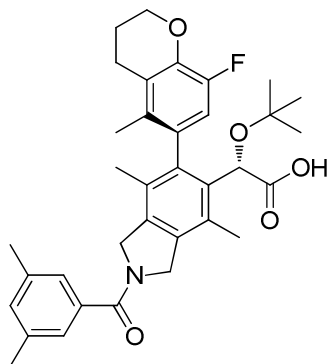


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7.48 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.02 (m, 3H), 4.75 (m, 2H), 4.26 (m,

2H), 2.67 (m, 2H), 2.46-2.04 (m, 8H), 1.88-1.62 (m, 6H) 1.11 (m, 9H).

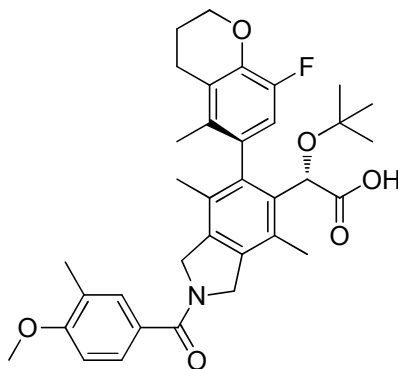
LCMS (ES+) (m/z): 560.35 (M+1), 1119.78 (2M+1).

Ejemplo 191: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,5-dimetil-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 a 2.05 (m, 11H), 1.89-1.62 (m, 6H) 1.11 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 574.38 (M+1), 1148.62 (2M+1).

Ejemplo 192: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



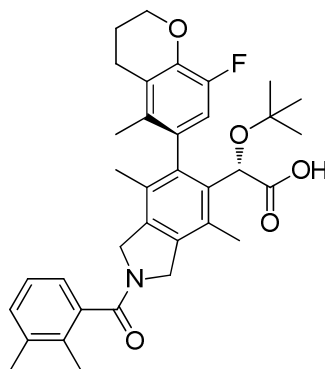
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7.42 (m,

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). LCMS (ES+) (m/z): 590.53 (M+1), 1179.89 (2M+1).

Ejemplo 193: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,3-dimetil-

5 benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-
acético

10

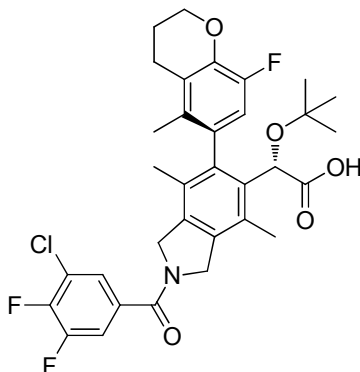


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7.23-7.09 (m, 3H), 6.66 (m, 1H), 5.02 (m, 3H), 4.47 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 11H), 1.90-1.58 (m, 6H) 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 574.54 (M+1), 1147.86 (2M+1).

15

Ejemplo 194: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-cloro-4,5-
difluoro-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-
isoindolin-5-il)-acético

20

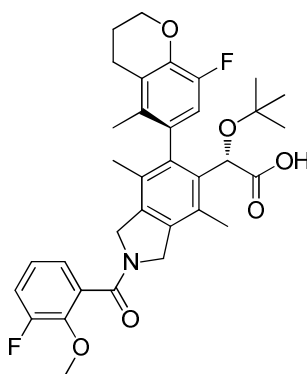


25

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 616.46 ($\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 195:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

10

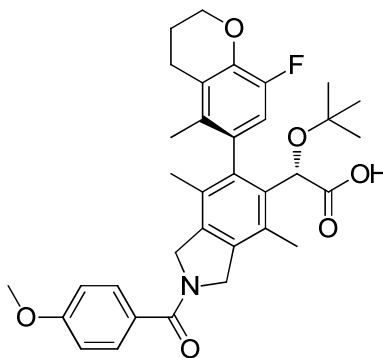


15

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 594.60 ($\text{M}+1$), 1187.90 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 196: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(4-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

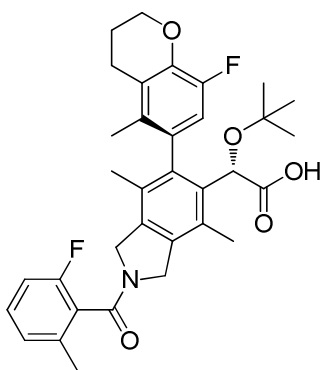


25

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 576.34 (M+1), 1152.61 (2M+1).

5 **Ejemplo 197:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

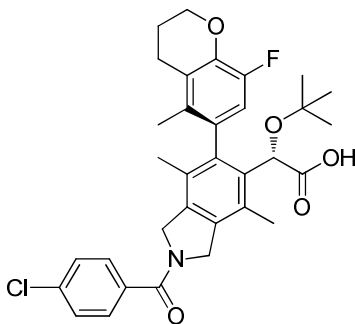
10



15 ^1H RMN (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 a 2.05 (m, 8H), 1.90-1.60 (m, 6H) 1.12 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 578.36 (M+1), 1155.65 (2M+1).

20 **Ejemplo 198:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4-cloro-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

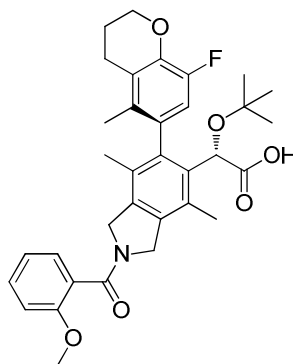
25



^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 580.32 (M+1).

5 **Ejemplo 199:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

10



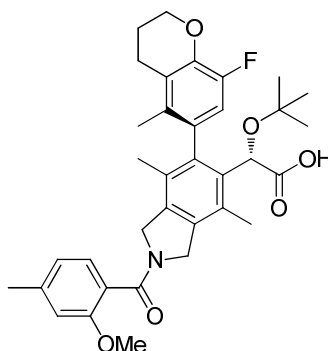
15

^1H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 576.36 (M+1), 1173.75 (2M+23).

20

Ejemplo 200: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-metoxi-4-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

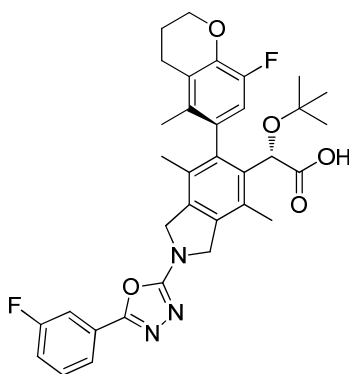
25



^1H RMN (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). LCMS ES+ (m/z): 590.52 ($\text{M}+1$); 1179.82 ($2\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 201:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-(3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

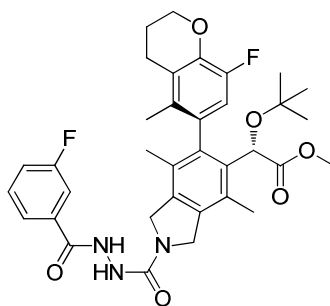
10



15

Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-hidrazin-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo

20

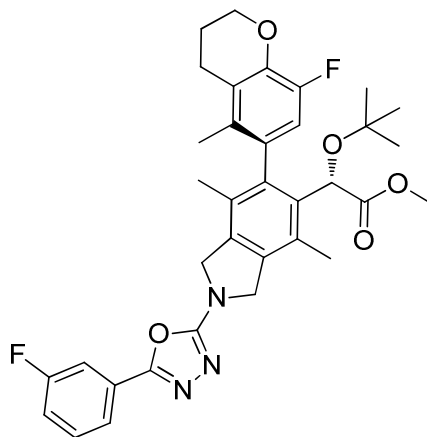


25

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (20 miligramos, 0.044 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF) se agregó por goteo a fosgeno (0.058 mililitros, 0.110 milimoles) en 1

mililitro tetrahidrofurano (THF) a 0°C. La reacción se calentó
 lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora,
 entonces se concentró hasta obtener un aceite color café, y se volvió
 a disolver en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF). La solución se
 5 enfrió hasta 0°C, y se agregó por goteo piridina (3.91 microlitros,
 0.048 milimoles), seguida por una solución de 3-fluoro-
 benzohidrazida (33.8 miligramos, 0.220 milimoles) disuelta en 2
 mililitros de tetrahidrofurano (THF). La solución se calentó
 lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2
 10 horas. El solvente se removió para dejar un aceite color café. El
 aceite se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera y se secó
 sobre Na₂SO₄. El aceite se purificó mediante HPLC, para
 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9.6
 miligramos, 0.015 milimoles, 34.4 por ciento de rendimiento). LCMS
 15 (ES+) (m/z): 636.41 (M+1).

Paso 2: (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-
6-il)-2-(5-(3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-
il)-acetato de metilo



Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-hidrazin-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (9.6 miligramos, 0.015 milimoles) y reactivo de Burgess (10.80 miligramos, 0.045 milimoles) en 2 mililitros de dicloro-metano (DCM) se calentó en un frasco para microondas sellado a 70°C durante 30 minutos, la solución se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo/hexanos), para dar el compuesto del título como un aceite color púrpura (9.33 miligramos). LCMS (ES+) (m/z): 618.53 (M+1).

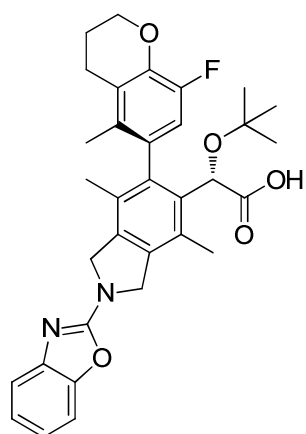
Paso 3: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-(3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

A una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-(3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (9.33 miligramos, 0.015 milimoles) en 2 mililitros de dioxano, se le agregó LiOH (0.227 mililitros, 0.227 milimoles). La solución se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. De acuerdo con la LCMS, quedó material de partida (SM); se agregaron otros 10 equivalentes de LiOH, y se calentó a 80°C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera y se removió el solvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1.8 miligramos, 2.98

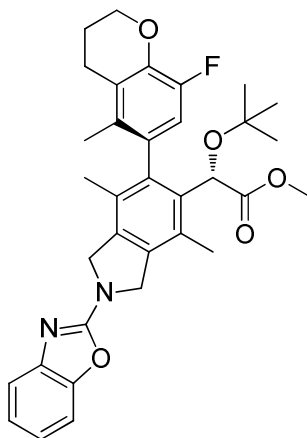
micromoles, 19.74 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 604.39 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 202: (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-[d]-oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



Paso 1 (S)-2-((M)-2-(benzo-[d]-oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de metilo.



Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (10 miligramos, 0.022 milimoles), 2-cloro-benzo-[d]-oxazol (5.01 microlitros, 0.044 milimoles), y K₂CO₃ (6.07 miligramos, 0.044 milimoles) en 2 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF), se calentó en un frasco para microondas sellado durante 30 minutos a 150°C. La solución se diluyó con dietil-éter y se lavó con agua 2 veces, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo/hexanos), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, (10 miligramos). LCMS (ES+) (m/z): 573.42.

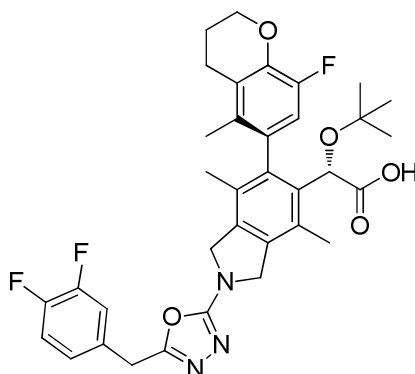
Paso 2 (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-[d]-oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético.

A una solución de (S)-2-((M)-2-(benzo-[d]-oxazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de metilo (10 miligramos, 0.017 milimoles) en 2 mililitros de dioxano, se le agregó LiOH (0.262 mililitros, 0.262 milimoles). La solución se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. De acuerdo con la LCMS, quedó material de partida (SM); se agregaron otros 10 equivalentes de LiOH, y se calentó a 80°C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera, y se removió el solvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (2.5 miligramos, 4.48 micromoles, 25.6 por

ciento de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 559.36 (M+1); 581.37 (M+23).

Ejemplo 203: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(5-(3,4-difluorobencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

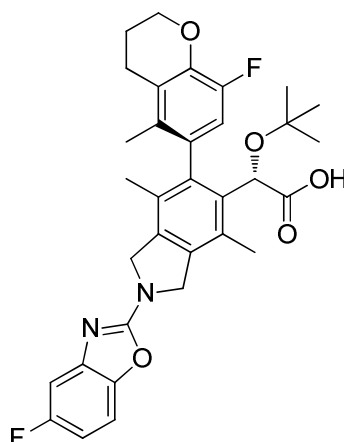


El compuesto del título se hizo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 201.

¹H RMN (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). LCMS (ES+) (m/z): 636.54 (M+1), 658.54 (M+23).

Ejemplo 204: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(5-fluoro-benzo-[d]-oxazol-2-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

5



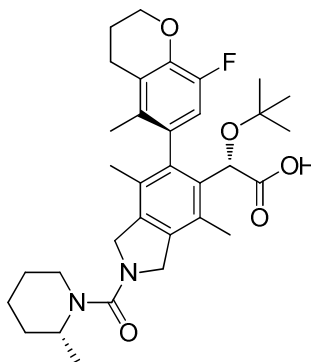
El compuesto del título se hizo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 202.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).
LCMS (ES+) (m/z): 577.34 (M+1); 600.42 (2M+1).

Ejemplo 205: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-
15 croman-6-il)-4,7-dimetil-2-((M)-2-metil-piperidin-1-carbonil)-
isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

20



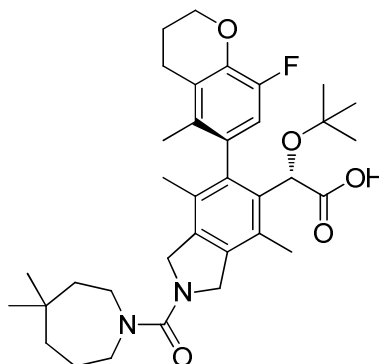
25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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, 16 horas). LCMS (ES+) (m/z): 667.43 (M+1); 1134.06 (2M+1).

5 **Ejemplo 206:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4,4-dimetil-azepan-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

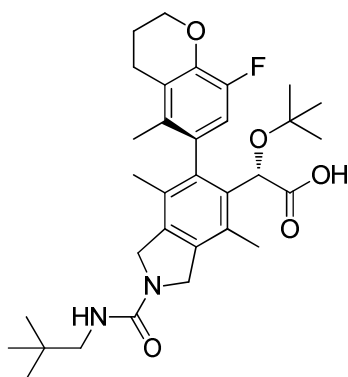


15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 6.67 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.75 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.32-2.04 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.11 (m, 9H), 0.96 (m, 6H). LCMS (ES+) (m/z): 595.46 (M+1);
20 1189.97 (2M+1).

Ejemplo 207: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(neopentil-carbamoil)-isoindolin-5-il)-acético

25 El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

5



10

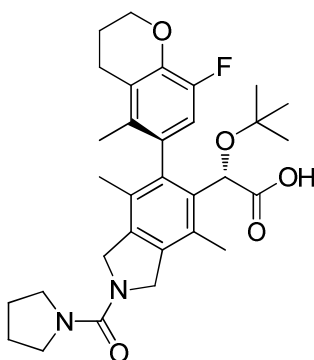
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6.67 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.69 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.12 (m, 9H), 0.94 (m, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 555.41 (M+1); 1109.97 (2M+1).

Ejemplo 208: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

20



25

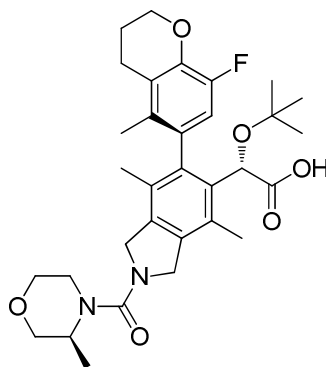
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6.68 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 10H), 1.11 (m, 9H).

LCMS (ES+) (m/z): 539.37 (M+1); 1077.80 (2M+1).

Ejemplo 209: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-((S)-3-metil-morfolin-4-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

5 El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

10



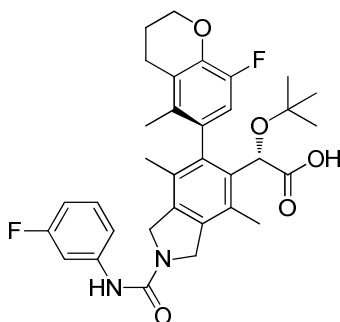
15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 569.38 (M+1); 1137.83 (2M+1).

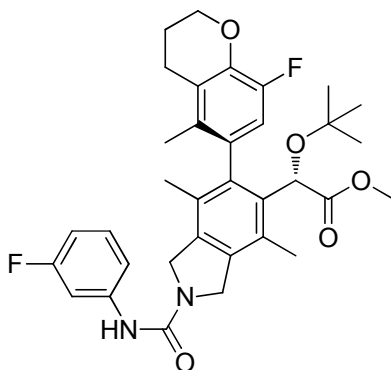
Ejemplo 210: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-((3-fluoro-fenil)-carbamoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20

25



Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-((3-fluoro-fenil)-carbamoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo



A una solución de fosgeno (0.464 mililitros, 0.878 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF) a 0°C, se le agregó una solución de 3-fluoro-anilina (0.042 mililitros, 0.439 milimoles) en 3 mililitros de tetrahidrofurano (THF) por goteo. La solución se agitó durante 30 minutos, entonces se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, y se removió el solvente. El aceite se volvió a disolver en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (40 miligramos, 0.088 milimoles) en 3 mililitros de tetrahidrofurano (THF). La solución se agitó durante 30 minutos, entonces se calentó a temperatura ambiente, y se removió el solvente. El aceite color púrpura se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se removió el solvente. El aceite se purificó mediante HPLC para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco (6.9 miligramos). LCMS (ES+) (m/z): 593.43 (M+1); 1185.77 (2M+1).

Paso 2: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-((3-fluoro-fenil)-carbamoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

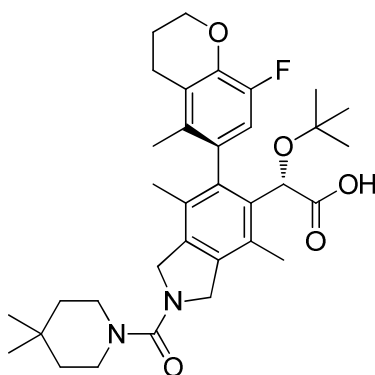
A una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-((3-fluoro-fenil)-carbamoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (6.9 miligramos, 0.012 milimoles) en 2 mililitros de dioxano, se le agregó LiOH (0.175 mililitros, 0.175 milimoles). La solución se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. La solución se concentró y se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera, y se removi6 el solvente. El aceite resultante se purific6 mediante HPLC, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1.2 miligramos, 2.074 micromoles, 17.81 por ciento de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS (ES+) (m/z): 579.55 (M+1), 1180.53 (2M+23).

Ejemplo 211: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

5



10

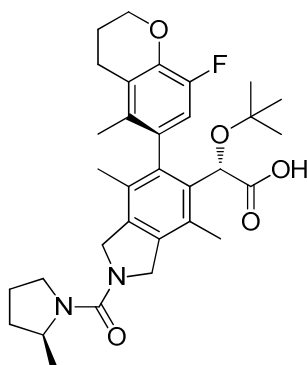
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6.66 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.75 (m, 4H), 4.26 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.42 (m, 4H), 1.11 (s, 9H), 0.99 (s, 6H). LCMS (ES^+) (m/z): 581.59 ($\text{M}+1$); 1161.98 ($2\text{M}+1$).

15

Ejemplo 212: *(S)*-ácido 2-(terbutoxi)-2-((*M*)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-((*S*)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

20

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.



25

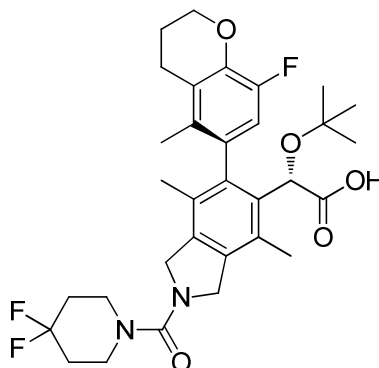
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6.67 (m,

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). LCMS (ES+) (m/z): 553.41 (M+1); 1105.94 (2M+1).

5 **Ejemplo 213:** (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

10



15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). LCMS (ES+) (m/z): 589.42 (M+1); 1177.87 (2M+1).

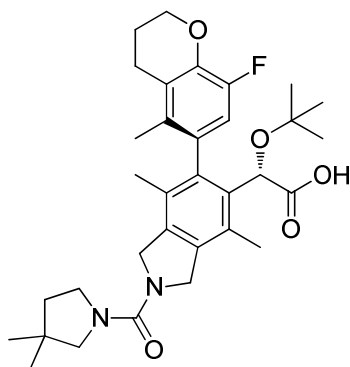
20

Ejemplo 214: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

25

5



10

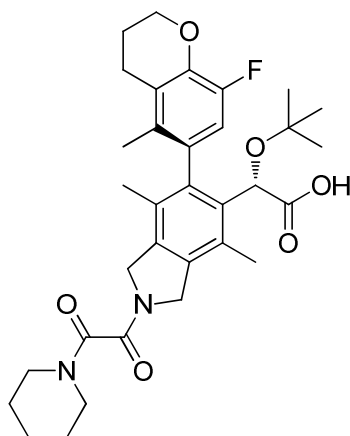
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 6.67 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.26 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 8H), 1.11 (m, 15H). LCMS (ES+) (m/z): 567.60 ($\text{M}+1$); 1134.06 ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 215: *((S)*-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-acetil)-isoindolin-5-il)-acético

15

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 129, excepto que utilizando *(2S)(M)*-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo en el paso 1.

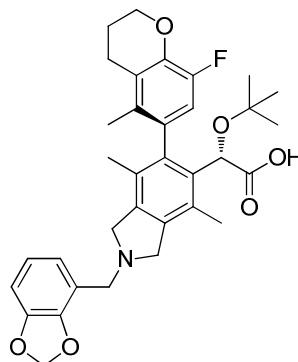
20



25

¹H RMN (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); LCMS(ES+) (m/z): 525.52

Ejemplo 216: (S)-ácido 2-((M)-2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-il-metil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético

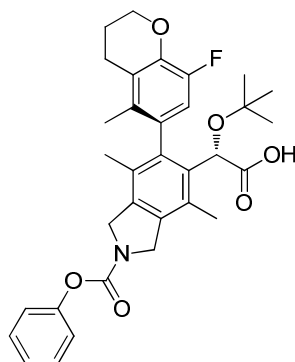


El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 8.

¹H RMN (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); LCMS(ES+) (m/z): 576.4 (M+1).

Ejemplo 217: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(fenoxi-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

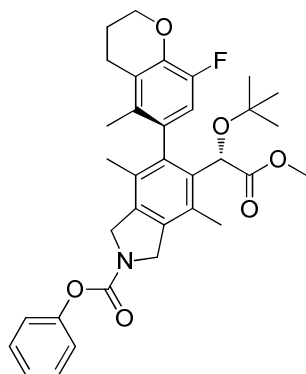
5



Paso 1

10 5-((S)-1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-((M)-8-fluoro-5-metil-
croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de fenilo

15

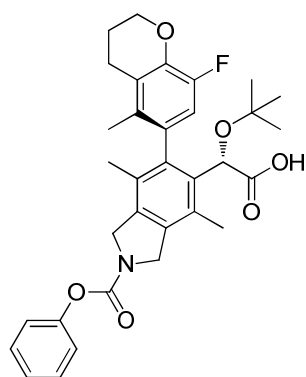


20 A una solución de carbonocloridato de fenilo (0.022 mililitros,
 0.176 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF) a 0°C, se le
 agregó una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-
 croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (40 mili-
 gramos, 0.088 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano (THF). La
 solución se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, y se
 25 agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, se disolvió

en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color verde (50.5 miligramos). LCMS (ES+) (m/z): 598.42 (M+23).

5 Paso 2

(S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(fenoxi-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético



15

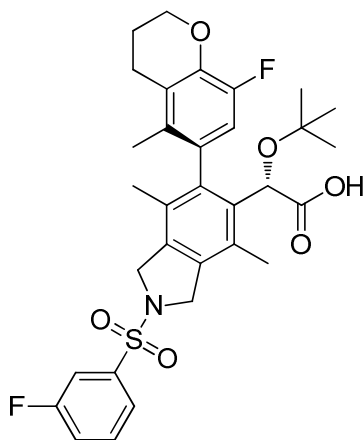
A una solución de (M)-5-((S)-1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-2-carboxilato de fenilo (50.5 miligramos, 0.088 milimoles) en 6 mililitros de dioxano, se le agregó LiOH (1.316 mililitros, 1.316 milimoles). La solución se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. De acuerdo con la LCMS, quedó material de partida (SM); se agregaron otros 10 equivalentes de LiOH, y se calentó a 80°C durante 1 hora. La solución se concentró y se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M, salmuera, y se removió el solvente. El aceite resultante se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto del título

como un polvo blanco (5.5 miligramos, 9.79 micromoles, 11.16 por ciento de rendimiento).

¹H RMN (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),
 5 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). LCMS (ES+) (m/z): 562.33 (M+1); 1145.74 (2M+23).

Ejemplo 218: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-((3-fluoro-fenil)-sulfonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 5, excepto que utilizando (2S)(M)-2-(terbutoxi)-2-(-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo en el paso 1.

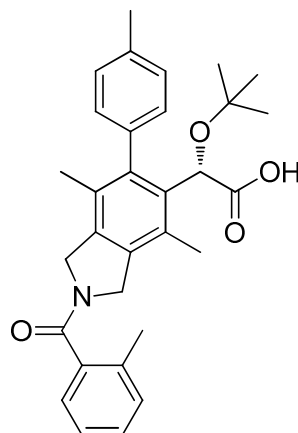


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) 7.71 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.02 (s,

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). LCMS (ES+) (m/z): 600.49 (M+1).

Los siguientes compuestos se hicieron de una manera similar, empleando los procedimientos ilustrados anteriormente, a menos que se observe de otra manera.

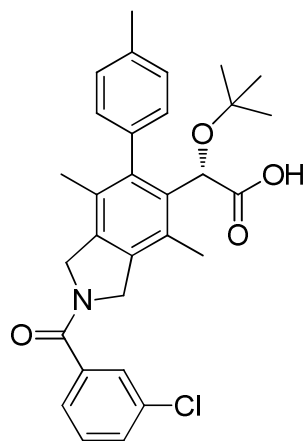
Ejemplo 219: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-metilbenzoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 486.48 (M+1), 508.40 (M+23), 971.69 (2M+1), 993.71 (2M+23).

Ejemplo 220: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-cloro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

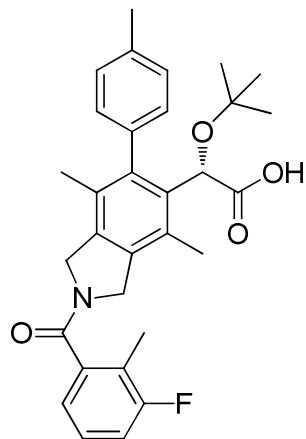
5



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (br. s., 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).
 LCMS(ES+) (m/z): 506.50 ($M+1$), 528.45 ($M+23$), 1011.75($2M+1$),
 15 1033.69($2M+23$).

Ejemplo 221: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

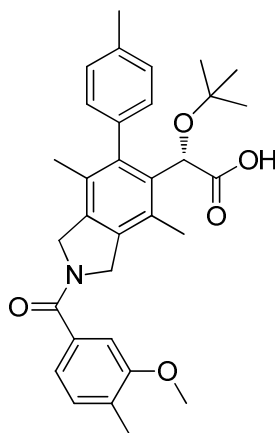
20



25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (br. s, 1H), 7.25 (br. S, 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). LCMS(ES+) (m/z): 504.45 (M+1), 526.47 (M+23), 1007.75 (2M+1), 1029.72 (2M+23).

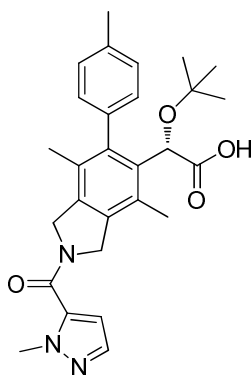
Ejemplo 222: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-4-metilbenzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, 9 H). LCMS(ES+) (m/z): 516.49 (M+1), 538.52 (M+23), 1031.81 (2M+1).

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

5

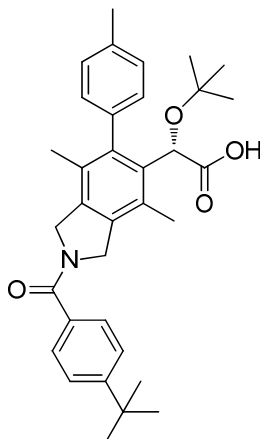


10

^1H RMN (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, 1.5H), 1.97 (s, 1.5H), 1.88 (s, 1.5H), 0.94-1.10 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 476.45 ($\text{M}+1$), 973.94 ($2\text{M}+23$).

Ejemplo 224: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(4-(terbutil)-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15

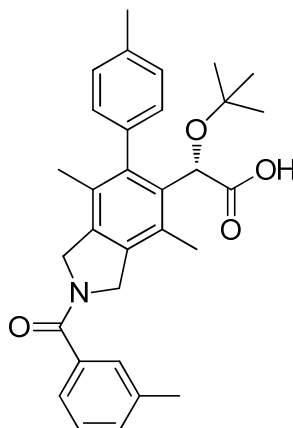


20

25

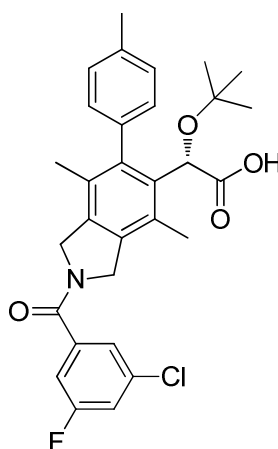
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.61 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.82 (d, 2H), 2.44 (d, 3H), 2.34 (s, 1.5H), 2.19 (s, 1.5H), 1.97 (s, 1.5H), 1.83 (s, 1.5H), 1.38 (d, 9 H), 1.00 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 528.52 ($\text{M}+1$), 1055.74 ($2\text{M}+1$), 1077.86 ($2\text{M}+23$).

Ejemplo 225: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(3-metil-benzoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.47 (m, 4H), 7.21 - 7.32 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 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). LCMS(ES⁺) (m/z): 486.50 (M+1), 508.51 (M+23), 971.67 (2M+1), 993.73 (2M+23).

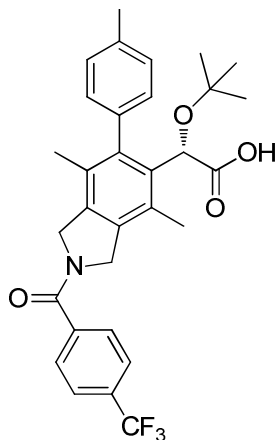
Ejemplo 226: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-cloro-5-fluorobenzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (br. s., 2H), 7.16 - 7.34 (m, 4H), 6.99 - 7.16 (m, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.90 - 5.13 (m, 2H), 4.76

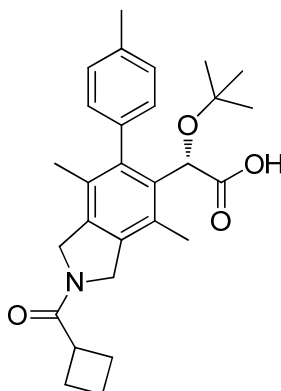
(s, 2H), 2.39 -2.62 (m, 3H), 1.5H), 2.20 (br. s.,1.5H), 1.97 (br. s.,1.5H), 1.83 (br. s., 1.5H), 1.01 (d, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 524.39 (M+1), 546.33 (M+23), 1046.69 (2M+1), 1069.35 (2M+23).

Ejemplo 227: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(4-(trifluoro-metil)-benzoil)-isoindolin-5-il)-acético



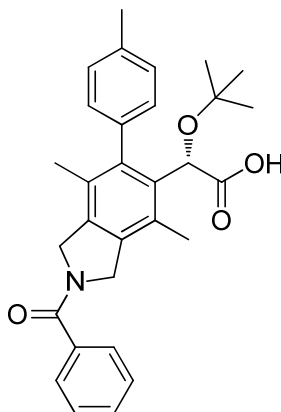
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.90 (m, 4H), 7.18 - 7.32 (m, 3 H), 7.06 (d, 1H), 5.18 (br. s.,1 H), 4.90-5.14 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.71 (s,1H), 2.44 (d, 3H), 2.35 (br. s., 1.5H), 2.17 (br. s, 1.5H), 1.98 (s, 1.5H), 1.81 (s, 1.5H), 1.01 (d, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 540.44 (M+1), 562.39 (M+23), 1079.60 (2M+1).

Ejemplo 228: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(ciclobutan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (br. s, 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), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.90 a 2.02 (m, 4H), 1.02 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 450.55 ($\text{M}+1$), 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-(terbutoxi)-acético



10

15

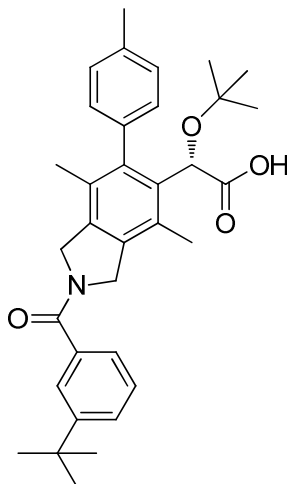
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.46 - 7.57 (m, 3 H), 7.38 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 19.70, 7.15$ Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.92 - 5.14 (m, 2 H), 4.92 - 5.14 (m, 2 H), 4.76 (d, $J = 13.30$ Hz, 2 H), 2.44 (d, $J = 6.27$ Hz, 3 H), 2.35 (s, 1.5 H), 2.17 (s, 1.5 H), 1.98 (s, 1.5 H), 1.80 (s, 1.5 H), 1.00 (s, 9 H). LCMS(ES+) (m/z): 472.55 ($\text{M}+1$), 943.92 (2M+1), 965.62 (2M+23).

20

Ejemplo 230: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-(terbutil)-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

5

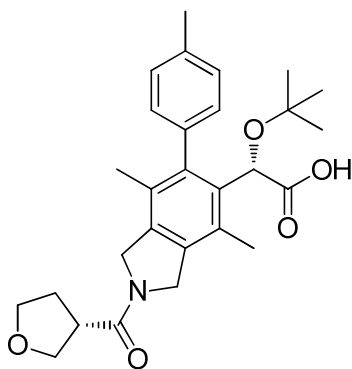


10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.62 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (br. s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.91-5.12 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.32 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 1.95 (s, 1.5H), 1.77 (s, 1.5H), 1.35 (d, 9H), 0.98 (d, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 528.61 (M+1), 550.55 (M+23), 1055.95 (2M+1), 1078.00 (2M+23).

15

Ejemplo 231: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-tetrahydrofuran-3-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

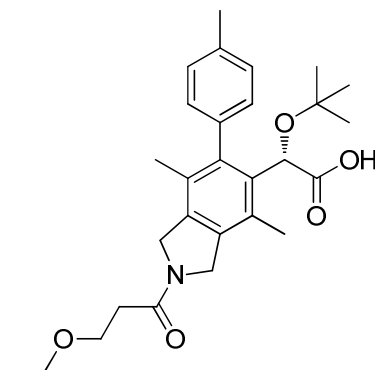


25

El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 466.48 (M+1); 931.80 (2M+1).

Ejemplo 232: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-etoxi-propanoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

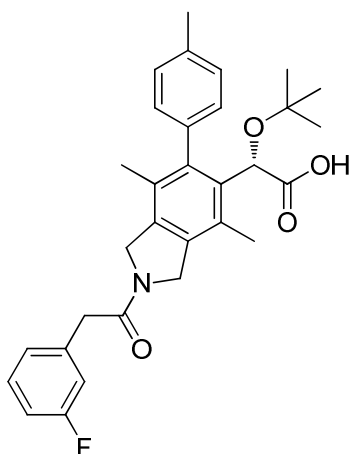


El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 468.45 (M+1); 957.84 (2M+23).

Ejemplo 233: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2-(3-fluoro-fenil)-acetil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5



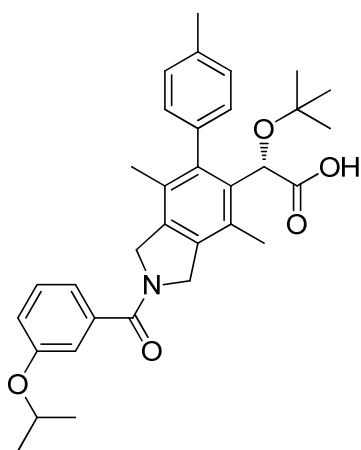
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 504.42 (M+1); 1007.97 (2M+1).

Ejemplo 234: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-isopropoxi-benzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

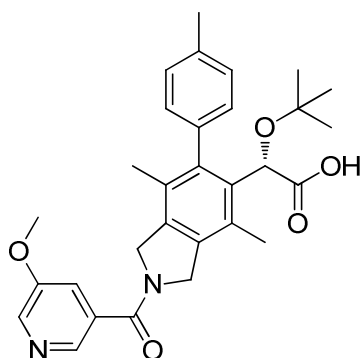
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS(ES+) (m/z): 530.40 (M+1); 1059.85 (2M+1).

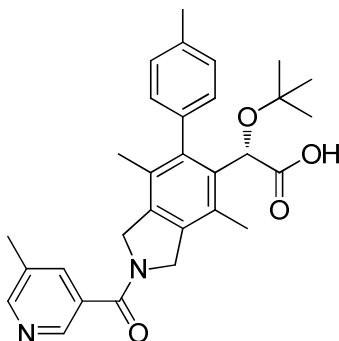
Ejemplo 235: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(5-metoxi-nicotinoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mix of 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). LCMS(ES+) (m/z): 503.43 (M+1); 1005.73 (2M+1).

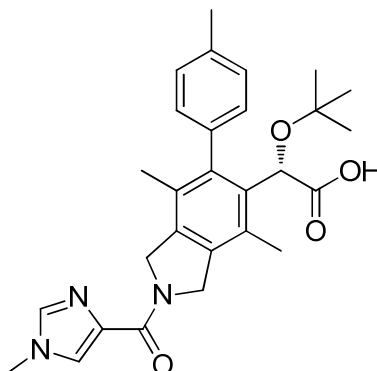
Ejemplo 236: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(5-metil-nicotinoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 487.45 (M+1); 973.72 (2M+1).

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

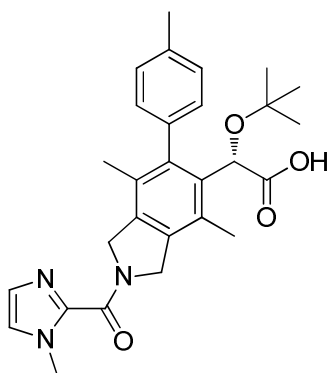


El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 476.42 (M+1); 951.88 (2M+1).

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

5

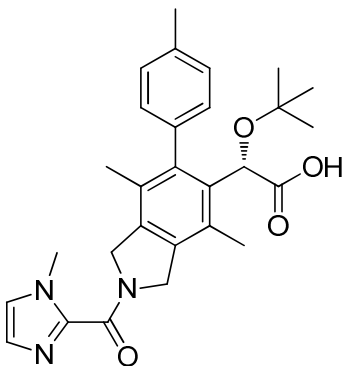


El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 476.42 (M+1); 951.82 (2M+1).

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

15



20

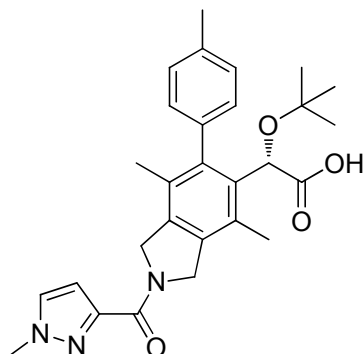
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). LCMS(ES+) (m/z): 476.49 (M+1); 951.68 (2M+1).

25

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

5



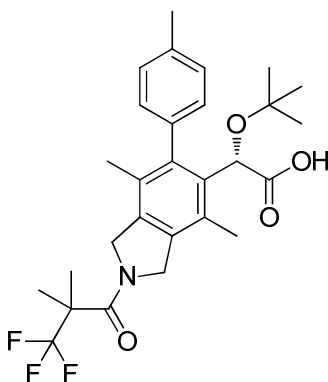
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

10

^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 476.41 ($\text{M}+1$); 951.80 ($2\text{M}+1$).

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

15



20

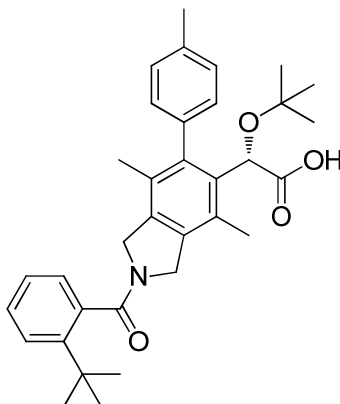
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

^1H RMN (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,

25

9H). LCMS(ES+) (m/z): 506.40 (M+1); 1033.82 (2M+23).

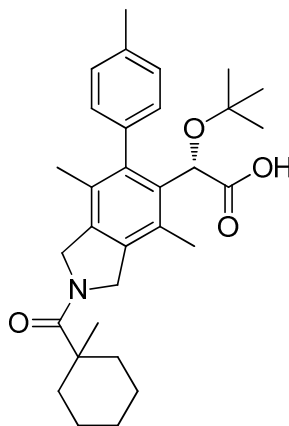
Ejemplo 242: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2-(terbutil)-benzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

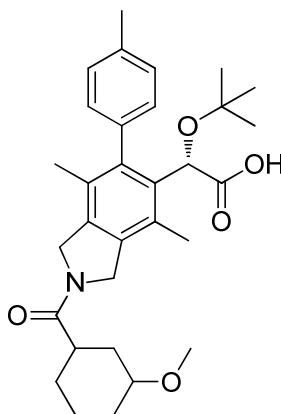
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-6.96 (m, 8H), 5.15 (s, 1H), 5.06-4.32 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.42 (m, 9H), 1.24 (m, 3H), 0.95 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 528.49 (M+1); 1056.01 (2M+1).

Ejemplo 243: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(1-metil-ciclohexan-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, 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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 492$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 244: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético – mezcla de diaestereómero 1



10

15

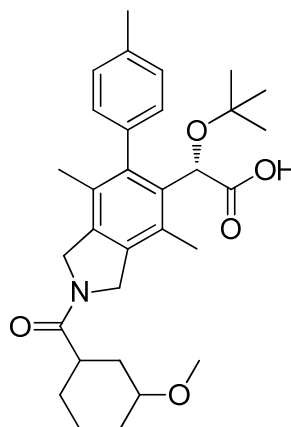
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.96 - 4.68 (m, 4H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 1.88 (m, 5H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.00 (s, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 508$ ($\text{M}+1$).

20

Ejemplo 245: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético – mezcla de diaestereómero 2

25

5



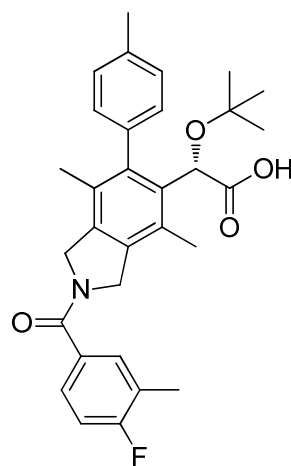
10

^1H RMN (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 (br. s., 0.4H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 0.6H), 2.96 (br. s., 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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 508$ ($\text{M}+1$).

15

Ejemplo 246: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-3-metil-benzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

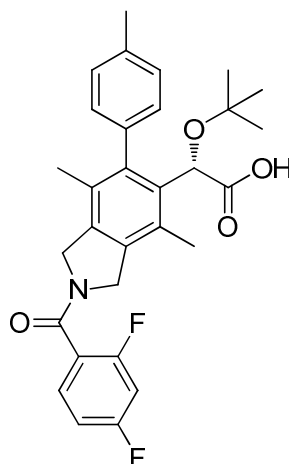
20



25

¹H RMN (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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 504 (M+1).

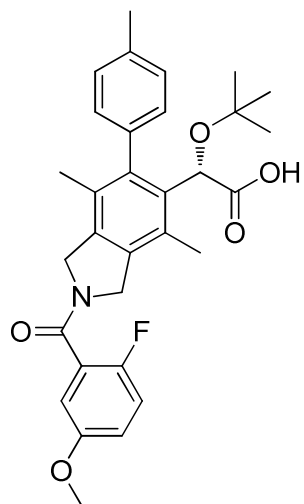
Ejemplo 247: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,4-difluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 508 (M+1).

Ejemplo 248: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

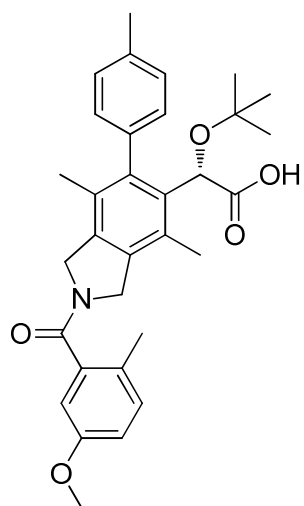
5



10 ^1H RMN (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
 (br. s., 2H), 4.70 (br. s., 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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 520$
 (M+1).

15 **Ejemplo 249:** Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(5-metoxi-2-metil-
 benzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

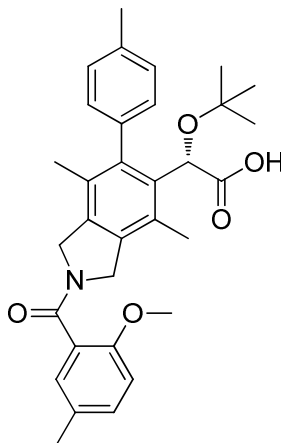


25

^1H RMN (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); LCMS (m/z) $ES^+ = 516$ (M+1).

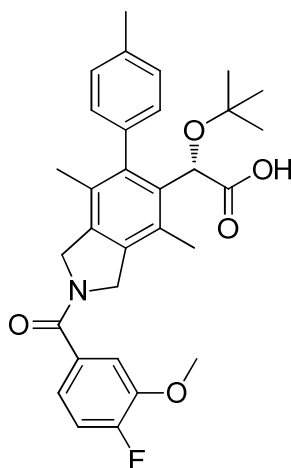
Ejemplo 250: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2-metoxi-5-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



1H RMN (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 (br. s, 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); LCMS (m/z) $ES^+ = 516$ (M+1).

Ejemplo 251: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluoro-3-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

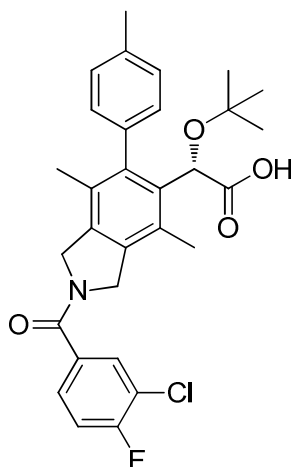
5



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm (mezcla de rotámeros)
 10 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 520 (M+1).

Ejemplo 252: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-cloro-4-fluoro-
 15 benzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

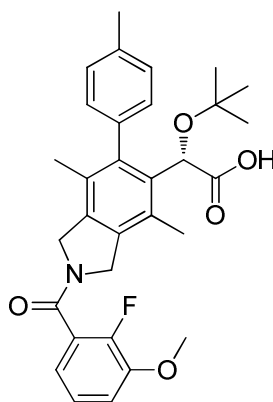
20



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 25 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); LCMS (m/z) $ES^+ = 524$ (M+1).

Ejemplo 253: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

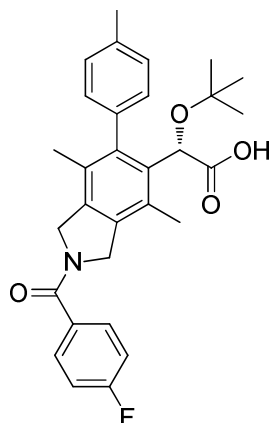


10

1H RMN (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
(br. s., 2H), 4.69 (br. s., 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); LCMS (m/z) $ES^+ = 520$
(M+1).

15

Ejemplo 254: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-fluorobenzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



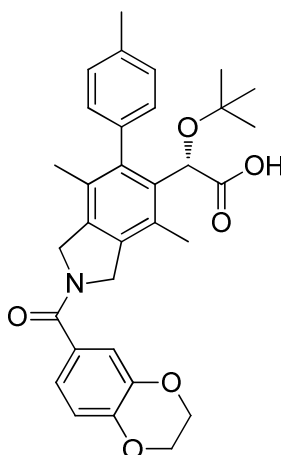
20

25

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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,
 5 3H), 2.40 -2.17 (m, 3H), 1.99 -1.74 (m, 3H), 0.99 - 0.87 (m, 9H);
 LCMS (*m/z*) ES⁺ = 490 (M+1).

Ejemplo 255: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dihidro-benzo-
 [b][1,4]-dioxin-6-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-
 acético

10



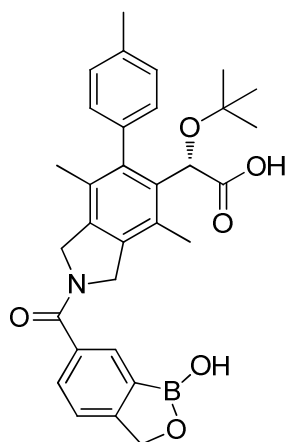
15

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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 -
 20 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 530.44 (M+1).

Ejemplo 256: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidro-
 benzo-[c][1,2]-oxaborole-6-carbonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-
 5-il)-acético

25

5

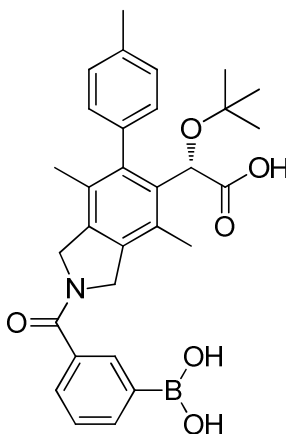


10

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 7.94 (br. s., 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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 528$ ($\text{M}+1$).

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

15



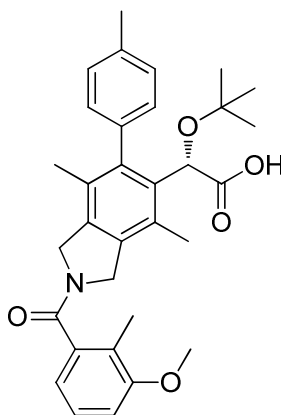
20

25

^1H RMN (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 516$

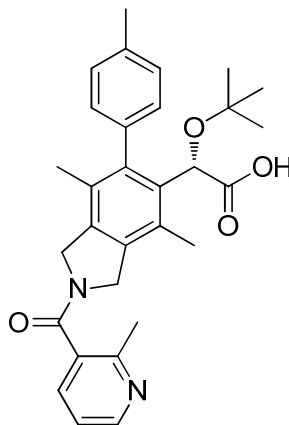
(M+1).

Ejemplo 258: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-metoxi-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 516.48$ (M+1).

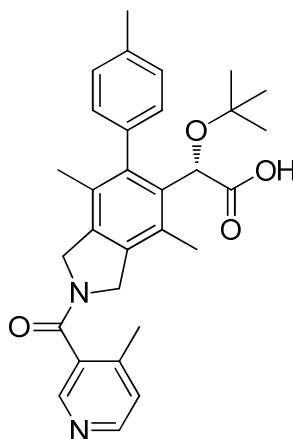
Ejemplo 259: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-metil-nicotinoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 8.78 (br. s., 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),
 5 2.77 (br. s., 3H), 2.55 - 2.14 (m, 6H), 2.06 - 1.74 (m, 3H), 1.02 - 0.82
 (m, 9H); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 487 (M+1).

Ejemplo 260: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(4-metil-
nicotinoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10

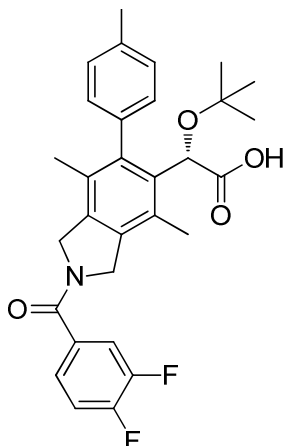


15

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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 =
 20 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 487
 (M+1).

Ejemplo 261: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,4-difluoro-benzoil)-
 25 4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

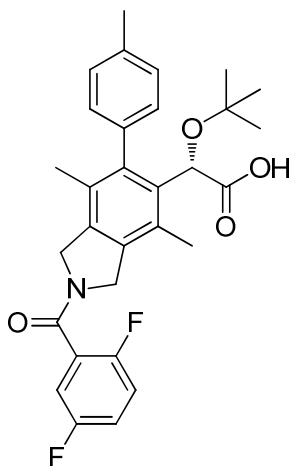


10

^1H RMN (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 508$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 262: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,5-difluoro-benzoil)-
4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

25

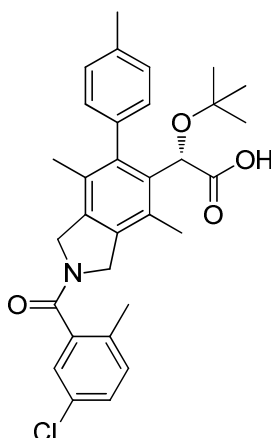
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 7.39 - 7.21 (m, 6H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.97 -
 4.91 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.38 - 2.15 (m,

3H), 1.98 -1.74 (m, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 9H); LCMS (m/z) $ES^+ = 508$ (M+1).

Ejemplo 263: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(5-cloro-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

10



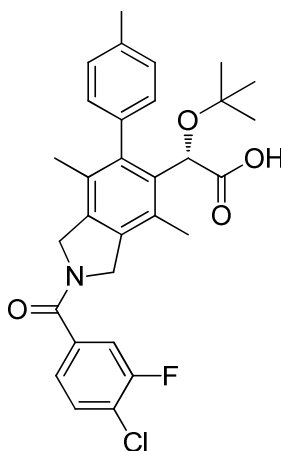
15

1H RMN (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
(br. s., 2H), 4.55 (br. s., 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); LCMS (m/z) $ES^+ =$
520 (M+1).

Ejemplo 264: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-cloro-3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

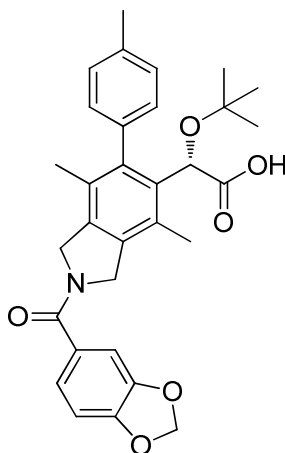
25



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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,
 5 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 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-(terbutoxi)-acético

10

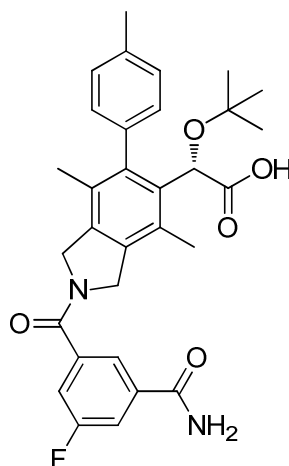


15

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (br. s, 1H), 7.12 - 7.03
 20 (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); LCMS (m/z)
 ES⁺ = 516.47 (M+1).

Ejemplo 266: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-carbamoyl-5-fluoro-
 25 benzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

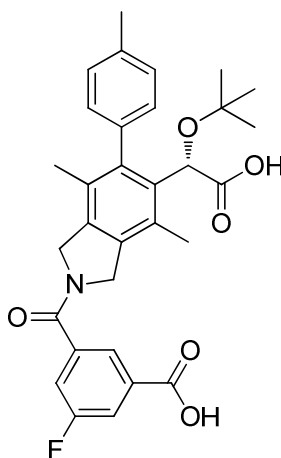
5



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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); LCMS (m/z) ES⁺ = 533.49 (M+1).

Ejemplo 267: Ácido (S)-3-(5-(terbutoxi-(carboxi)-metil)-4,7-
dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-2-carbonil)-5-fluoro-benzoico

20



25

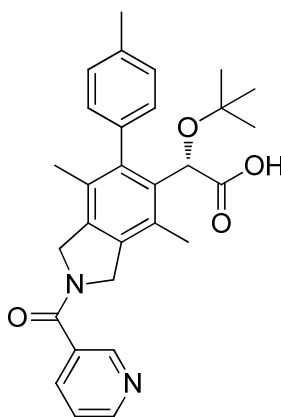
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm

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); LCMS (m/z) $ES^+ = 534.51$ ($M+1$).

5

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

10



15

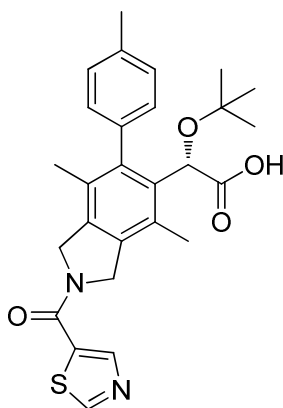
1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 8.99 - 8.87 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.31 (tt, $J = 1.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J = 5.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 15.6$ Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 4.94 - 4.74 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.39 - 2.17 (m, 3H), 1.99 - 1.74 (m, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 9H); LCMS (m/z) $ES^+ = 473.51$ ($M+1$)

20

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

25

5

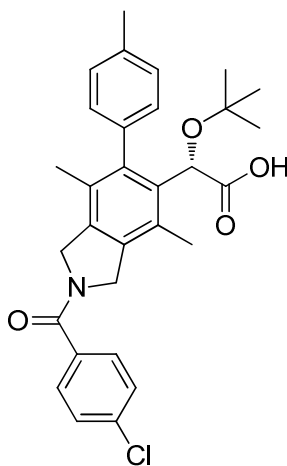


10

^1H RMN (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 (br. s., 2H), 5.09 (s, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 479.45$ (M+1).

Ejemplo 270: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-cloro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

25

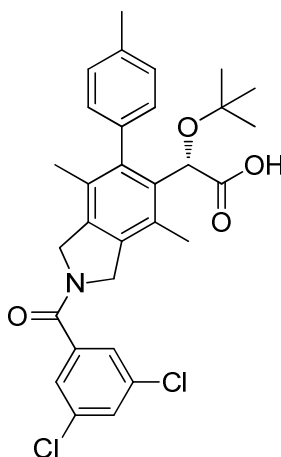
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.01 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 4.85 - 4.78 (m,

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); LCMS (m/z) $ES^+ = 506.44$ ($M+1$).

Ejemplo 271: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,5-dicloro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

10



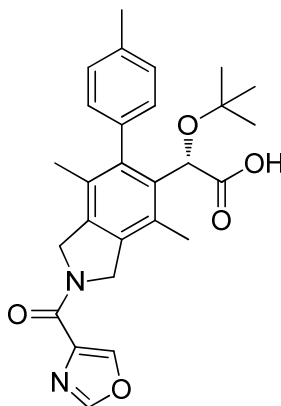
15

1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7.65 (br. s., 3H), 7.42 - 7.21 (m, 3H), 7.18 - 6.97 (m, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.82 (br. s., 2H), 2.56 -2.20 (m, 6H), 2.03 - 1.74 (m, 3H), 1.08 - 0.83 (m, 9H); LCMS (m/z) $ES^+ = 540.42$ ($M+1$).

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

20

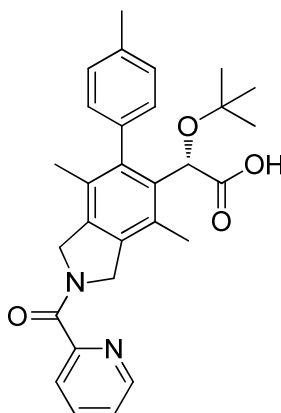
25



^1H RMN (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),
 5 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 0.96 (s, 9H);
 LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 463.49$ ($\text{M}+1$).

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

10



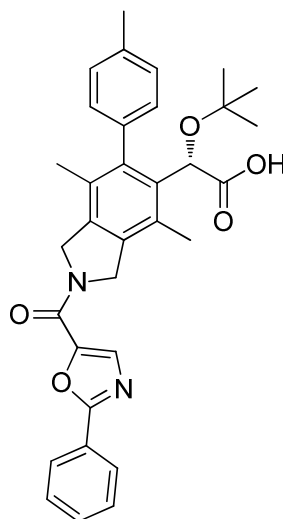
15

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 8.71 (br. s., 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.52
 20 (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 473.53$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 274: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(2-fenil-oxazol-5-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

5

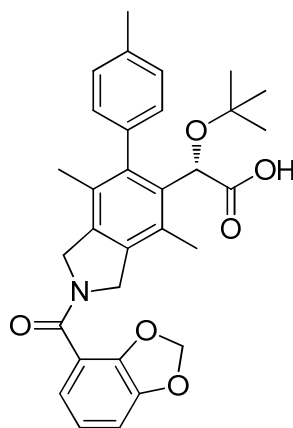


10 ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 8.26 - 8.12 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 3H),
 7.42 - 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H),
 5.10 (s, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 6H), 2.06 - 1.91 (m,
 3H), 0.97 (s, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 539.52$ ($\text{M}+1$).

15

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

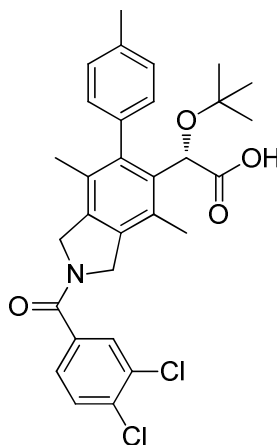
20



25

¹H RMN (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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 516.50 (M+1).

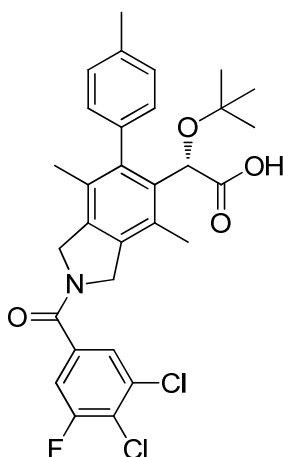
Ejemplo 276: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,4-dicloro-benzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 540.43 (M+1).

Ejemplo 277: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,4-dicloro-5-fluoro-benzoil))-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

5

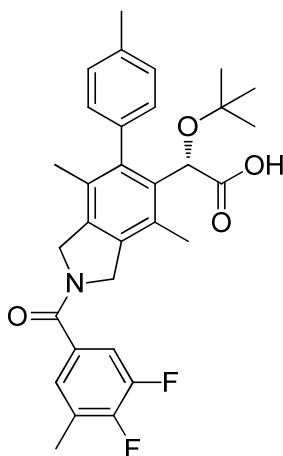


10

^1H RMN (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 558.43$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 278: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,4-difluoro-5-metil-
benzoyl)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

15



20

25

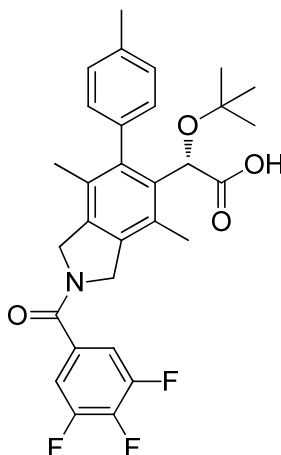
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) (mezcla de rotámeros) δ
 ppm 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 4H), 7.12 - 6.98 (m, 1H),
 5.16 (s, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m,

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); LCMS (m/z) $ES^+ = 522.51$ ($M+1$).

Ejemplo 279: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-2-(3,4,5-trifluoro-benzoil)-isoindolin-5-il)-acético

5

10



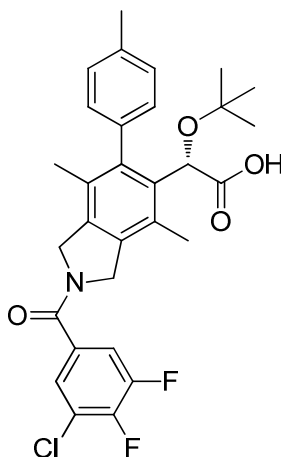
15

1H RMN (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 (br. s., 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); LCMS (m/z) $ES^+ = 526.36$ ($M+1$).

Ejemplo 280: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-cloro-4,5-difluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20

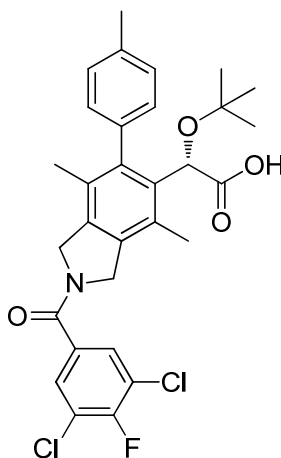
25



¹H RMN (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,
5 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 542.44 (M+1).

Ejemplo 281: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,5-dicloro-4-fluoro-
benzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10



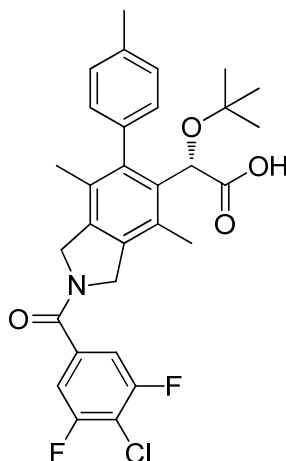
15

¹H RMN (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),
20 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); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 558.37 (M+1).

Ejemplo 282: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(4-cloro-3,5-difluoro-
benzoi)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25

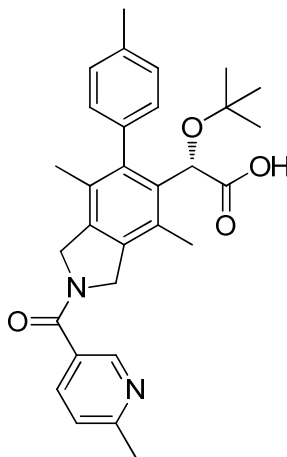
5



^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ
 10 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);
 LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 542.43$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 283: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-(6-metil-
 15 nicotinoil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

20



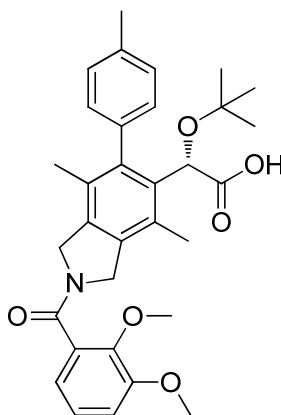
^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros) δ ppm
 25 9.09 - 8.91 (m, 1H), 8.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H),

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); LCMS (m/z) ES^+ = 487.49 ($M+1$).

5

Ejemplo 284: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(2,3-dimetoxi-benzoil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10



15

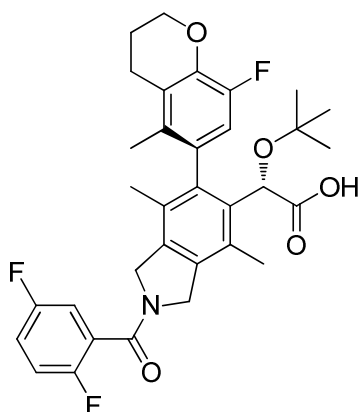
1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 2H), 4.74 - 4.49 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.06 (m, 3H), 1.99 - 1.69 (m, 3H), 1.06 - 0.91 (m, 9H); LCMS (m/z) ES^+ = 532.54 ($M+1$).

20

Ejemplo 285: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(2,5-difluoro-benzoil)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

25

5



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

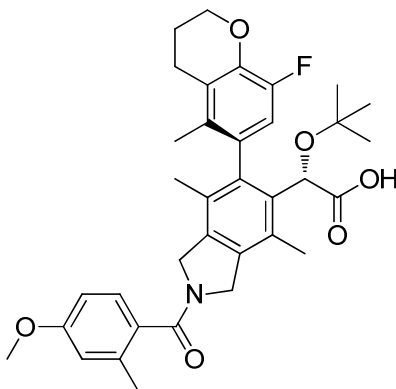
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). LCMS (ES+) (m/z): 582.35 ($\text{M}+1$); 1163.63 ($2\text{M}+1$).

15

Ejemplo 286: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-2-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

20



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

25

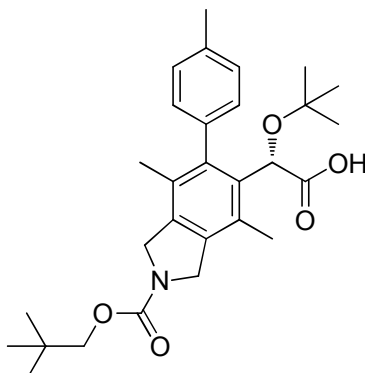
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros) 7.21 (m,

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). LCMS (ES+) (m/z): 590.49 (M+1); 1179.86 (2M+1).

Ejemplo 287: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-

5 ((neopentiloxi)-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

10



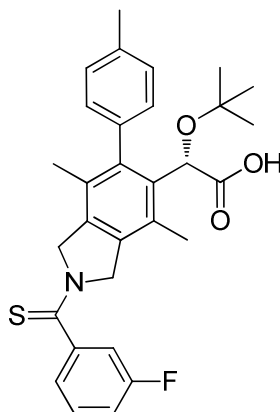
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 482.49 (M+1); 963.88 (2M+1).

Ejemplo 288: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-fenil-

20 carbonothioil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

25



Paso 1: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-fenil-carbonothioil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo.

Una mezcla de 3-fluoro-benzaldehído (12.55 miligramos, 0.101 milimoles), (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (40 miligramos, 0.101 milimoles), y azufre (3.89 miligramos, 0.121 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/Hexano) proporcionó el compuesto del título (12.3 miligramos, 0.023 milimoles, 22.79 por ciento de rendimiento), como un aceite amarillo. LCMS (m/z) ES⁺ = 534.51 (M+1).

15

Paso 2: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-fenil-carbonothioil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético.

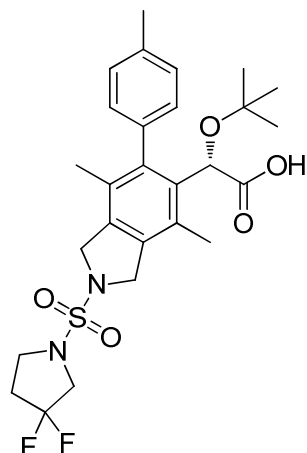
Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-fenil-carbonothioil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (12.3 miligramos, 0.023 milimoles) en etanol (0.5 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros) se trató con LiOH 2M (0.115 mililitros, 0.23 milimoles), y se agitó a 70°C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 35 al 95 por ciento de MeCN/H₂O-ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por

25

ciento), para proporcionar el compuesto del título (2.2 miligramos, 4.26 micromoles, 18.54 por ciento de rendimiento), como un sólido grisáceo. La RMN mostró rotámeros.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 506.49 (M+1).

Ejemplo 289: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-((3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-sulfonil)-4,7-dimetil-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

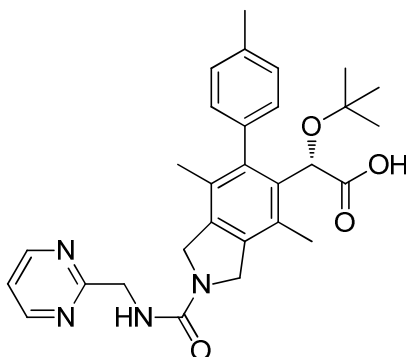


El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES⁺) (m/z): 537.51 (M+1).

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

5

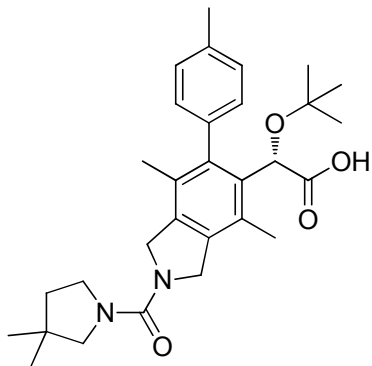


El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 503.45 (M+1); 1005.85 (2M+1).

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

15



20

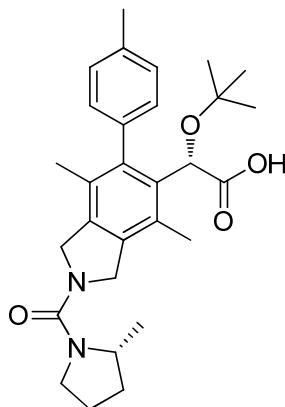
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa.

¹H RMN (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),

25

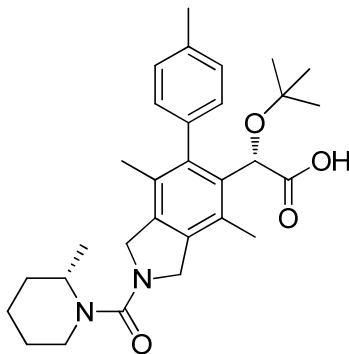
0.96 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 493.53 (M+1); 985.89 (2M+1).

Ejemplo 292: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1 H), 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 (br. s, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.21 (d, 3H), 0.98 (s, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 479.61 (M+1), 501.60 (M+23), 957.93 (2M+1), 979.85 (2M+23).

Ejemplo 293: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-2-((S)-2-metil-piperidin-1-carbonil)-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-acético

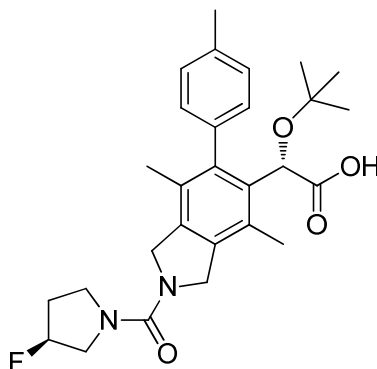


^1H RMN (Cloroformo-d) δ : 7.36 (d, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.06

(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).). LCMS(ES+) (m/z): 493.6 (M+1).

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

10

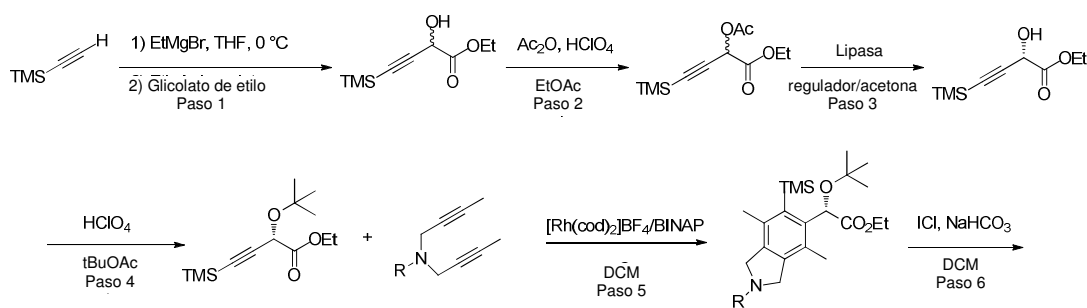


15

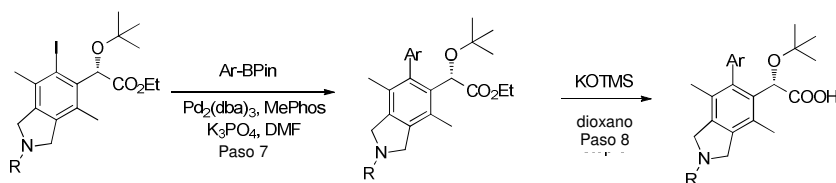
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 2H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 1.95 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 0.93 (s, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 483.56$ (M+1).

Esquema 3

20

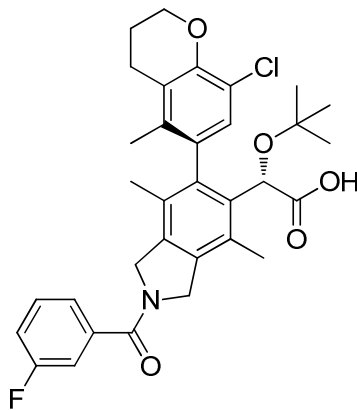


25



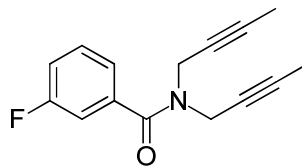
Ejemplo 295: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

5



10

N,N-di-(but-2-in-1-il)-3-fluoro-benzamida

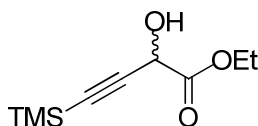


A una solución helada de 1-bromo-but-2-ino (7.15 gramos, 53.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (45 mililitros), se le agregó NaH (60 por ciento, 2.44 gramos, 61.1 milimoles). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de 3-fluoro-benzamida (3.4 gramos, 24.4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (5 mililitros), durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora antes de apagarse con agua (100 mililitros), y se extrajo con éter (200 mililitros, 2 veces). Las soluciones de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice,

del 0 al 15 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar la *N,N*-di-(but-2-in-1-il)-3-fluoro-benzamida (4.78 gramos, 80 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo.

Paso 1: 2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo.

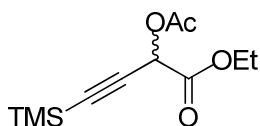
5



A una solución de TMS-acetileno (250 gramos, 2.55 moles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (2.5 litros) a 0°C, se le agregó EtMgBr/éter 3M (933 mililitros, 2.80 moles) por goteo bajo una atmósfera de N₂ mientras que se mantuvo la temperatura interior debajo de 5°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la suspensión se agregó a una solución helada de glioxilato de etilo/tolueno al 50 por ciento (624 gramos, 3.05 moles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (5 litros) por medio de una cánula. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (3 litros), y se extrajo con EtOAc (1 litro, 2 veces). Las soluciones de EtOAc combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (3 litros). La solución se lavó con agua (1 litro, 2 veces), y salmuera (1 litro, 2 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 10 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para dar el compuesto del título (285 gramos, 56 por ciento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (400

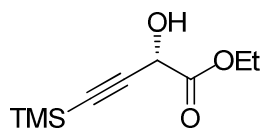
MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (qq, J = 7.2, 10.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.22 - 0.16 (m, 9H).

5 Paso 2: 2-acetoxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo



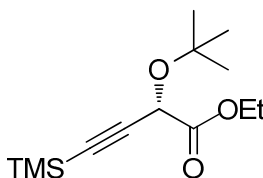
A un matraz de 10 litros se le agregó EtOAc (7.5 litros),
 10 seguido por Ac₂O (400 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C, y se trató con otra porción de Ac₂O (2.1 litros). Después de 1 hora a 0°C, la solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. A la solución se le agregó 2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo
 15 (520 gramos, 2.60 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se lavó con NaOH acuoso 1N (total de 20 litros, 3 veces). La solución se lavó entonces con salmuera (5 litros), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por
 20 evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 5 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para dar el compuesto del título (590 gramos, 94 por ciento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (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).

25 Paso 3: (S)-2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo



A una solución de 2-acetoxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (150 gramos, 0.620 moles) en acetona (1.88 L), y regulador de solución de fosfato (pH de 7.2, 7.5 litros), se le agregó Amano Lipasa PS (75 gramos). Después de agitar a 20°C durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2.5 litros), y se extrajo con EtOAc (3 litros). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (volumen total de 10 litros, 3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el producto crudo. Este material se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 10 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar el compuesto del título (55 gramos, 44 por ciento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (qq, 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).

Paso 4: (S)-2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo



A una solución de (S)-2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (100 gramos, 0.500 moles) en t-BuOAc (2.5 litros), se le agregó HClO₄ (41 mililitros, 0.500 moles) por goteo, a temperatura ambiente.

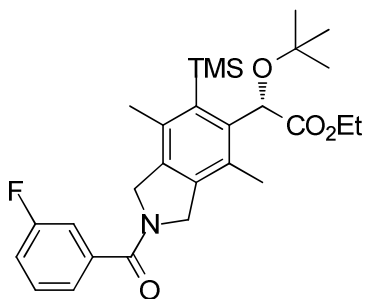
5 Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se apagó con polvo de NaHCO₃, se diluyó con agua (2 litros), y se extrajo con EtOAc (2 litros). La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el producto crudo. Este material se purificó mediante cromatografía por

10 evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 5 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar el compuesto del título (103 gramos, 81 por ciento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (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).

15

Paso 5: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

20



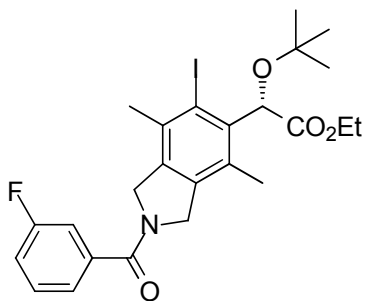
Una suspensión de [Rh(cod)₂]BF₄ (0.317 gramos, 0.780 milimoles), y (+/-)-BINAP (0.486 gramos, 0.780 milimoles) en dicloro-

25

metano (DCM) anhidro (26 mililitros) se roció con H₂ durante 5 minutos y se agitó bajo 1 atmósfera (globo) de H₂. Después de 1 hora la solución se concentró hasta presión reducida. La solución se volvió a disolver en 10 mililitros de dicloro-metano (DCM), y la
5 solución se agregó a un matraz que contenía una solución de (S)-2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (1.00 gramos, 3.90 milimoles) en 10 mililitros de dicloro-metano (DCM). Esta solución se calentó a 40°C y se trató con una solución de *N,N*-di-(but-2-in-1-il)-3-fluoro-benzamida (2.85 gramos, 11.7 milimoles, 3.00 equivalentes)
10 en 28 mililitros de dicloro-metano (DCM) (bomba de jeringa) durante 3 horas. La TLC (gel de sílice, 7:3 hexanos/EtOAc) en este punto indicó la conversión parcial del (S)-2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo hasta el producto deseado (contra el estándar auténtico de la TLC). La solución entonces se trató con una porción
15 adicional de 0.10 equivalentes de la solución de catalizador en 10 mililitros de dicloro-metano (DCM) seguido por la adición lenta de 2.00 equivalentes de *N,N*-di-(but-2-in-1-il)-3-fluoro-benzamida en 12 mililitros de dicloro-metano (DCM) durante 3 horas. La solución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante
20 la noche. La TLC en este punto mostró aproximadamente un 85 por ciento de conversión. La solución se concentró hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 50 por ciento de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.53
25 gramos, 79 por ciento), como una espuma bronceada.

Paso 6: (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo

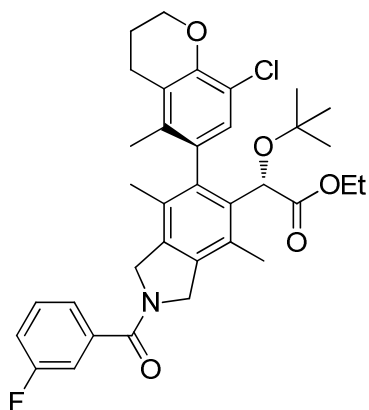
5



10 A una solución agitada de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (3.15 gramos, 6.30 milimoles) en dicloro-metano (DCM) anhidro (52 mililitros) a 0°C se le agregó NaHCO₃ (10.6 gramos, 126 milimoles). La mezcla entonces se trató con ICl/DCM 1M (6.93 mililitros, 6.93 milimoles) mediante la adición por goteo. Después de 12 minutos, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. La solución se dividió entre EtOAc y tiosulfato de sodio acuoso al 5 por ciento y las fases se separaron. 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 dar 3.67 gramos de una espuma amarillo pálido. Este material se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 100 por ciento de EtOAc/hexanos), para dar el compuesto del título (3.20 gramos, 92 por ciento) como una espuma blanca.

25

Paso 7: (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo



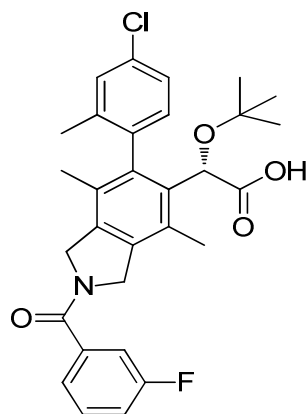
En un frasco sellable, se trató una mezcla desgasificada de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (73.0 miligramos, 0.132 milimoles), 2-(8-cloro-5-metil-croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65.1 miligramos, 0.211 milimoles), K_3PO_4 (84 miligramos, 0.396 milimoles), y MePhos (9.62 miligramos, 0.026 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.0 mililitro) con $Pd(dba)_2$ (24.16 miligramos, 0.026 milimoles), y el matraz que contenía la mezcla se selló, entonces se sumergió en un baño de aceite a 80°C y se agitó durante 50 minutos, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (4 gramos de columna de oro, del 0 al 20 por ciento de hexanos/EtOAc), para proporcionar un residuo grisáceo (38 miligramos, 48 por ciento). LC/MS (m/z) ES^+ = 608 ($M+1$).

Paso 8: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metil-croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético.

Una mezcla de (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-6-(8-cloro-5-metil-
 5 croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato
 de etilo (38.0 miligramos, 0.062 milimoles) en 1,4-dioxano (1.5
 mililitros) se trató con LiOH 2M (0.312 mililitros, 0.625 milimoles), y
 la mezcla se calentó a 60°C, y se agitó durante 3 horas. La
 temperatura se incrementó hasta 70°C y se continuó la agitación
 10 durante la noche. Se agregó LiOH 2M (0.312 mililitros, 0.625
 milimoles) adicional y se continuó agitando a 70°C durante la noche.
 La mezcla se concentró, se agregó HCl 1N 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
 15 purificó mediante RP-HPLC para proporcionar un residuo incoloro
 (7.4 miligramos, 20 por ciento). ¹H RMN (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 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.75 -2.66 (m,
 20 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); LC/MS (m/z) ES⁺ = 580 (M+1). LC/MS (m/z)
 ES⁺ = 580 (M+1).

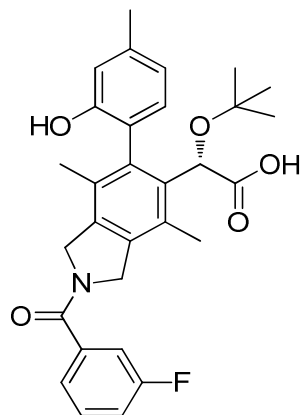
Los compuestos 296 a 306 se prepararon de una manera
 25 similar a los procedimientos descritos para el Ejemplo 295.

Ejemplo 296: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



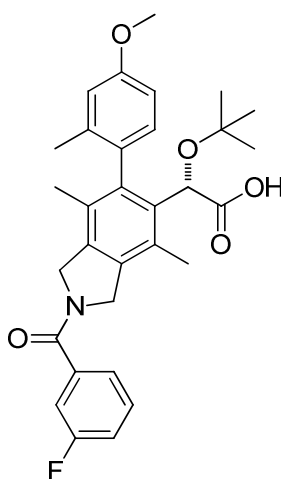
^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.41-7.52 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.29 (br. s., 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.96 (br. s., 1H), 4.90-5.14 (m, 3H), 4.67-4.81 (m, 2H), 2.18-2.44 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 3H), 1.63-1.88 (m, 3H), 0.99-1.16 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 524.3 (M+1).

Ejemplo 297: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-6-(2-hidroxi-4-metil-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



^1H RMN (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) LCMS(ES+) (m/z): 506.38 (M+1).

5 **Ejemplo 298:** Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-6-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



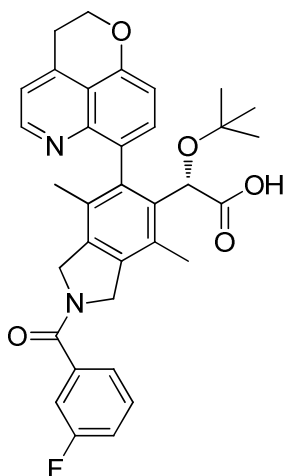
15

El compuesto del título se aisló como un sólido blanco después de la HPLC en fase inversa. ^1H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 520.39 (M+1).

20 **Ejemplo 299:** Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(2,3-dihidro-pirano-[4,3,2-de]-quinolin-7-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

25

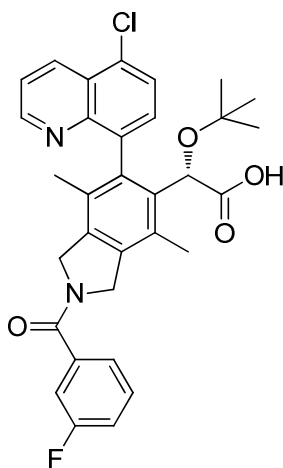
5



¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.95-9.12 (m, 1H), 7.89 (d, 1H),
 10 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 (br. s., 2H), 2.28-2.52 (m, 3H), 1.57-
 1.78 (m, 3H), 0.90-1.05 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 569.3 (M+1).

Ejemplo 300: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(5-cloroquinolin-8-il))-
2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

15

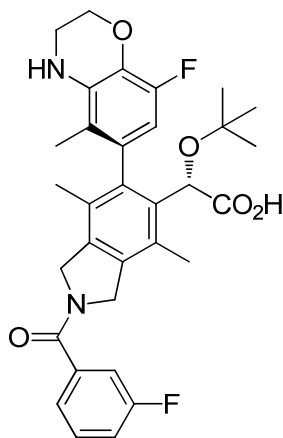


20

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.93 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.81
 (m, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.41-7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27-7.31
 25 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H), 4.65-5.12 (m, 5H), 2.91-3.02 (m, 2H),

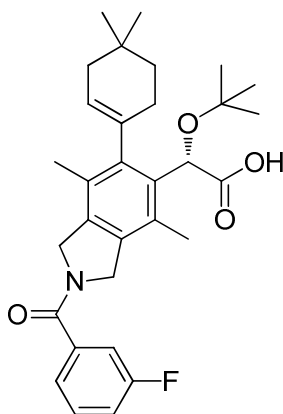
2.19-2.42 (m, 3H), 1.52-1.74 (m, 3H), 0.84 (br. s., 9H). LCMS(ES+) (m/z): 561.2/563.2 (M+1).

Ejemplo 301: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-((M)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



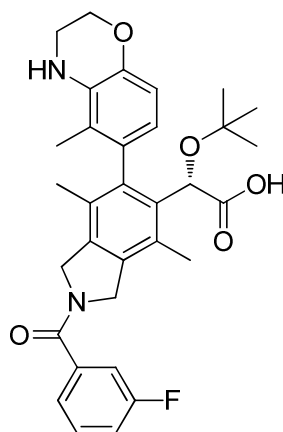
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.42-7.53 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.74 (d, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 3H), 1.69-1.87 (m, 6H), 1.13 (d, 9H).). LCMS(ES+) (m/z): 565.3 (M+1).

Ejemplo 302: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.41-7.49 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.18 (m, 1H), 5.44 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 508.9 (M+1).

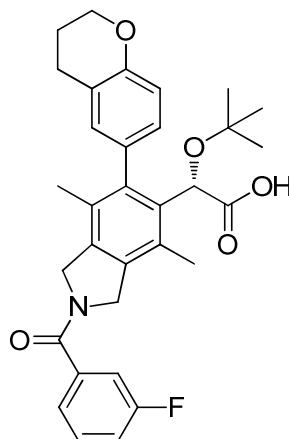
Ejemplo 303: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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); LCMS (m/z) ES⁺ = 547.48 (M+1).

Ejemplo 304: Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(croman-6-il)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

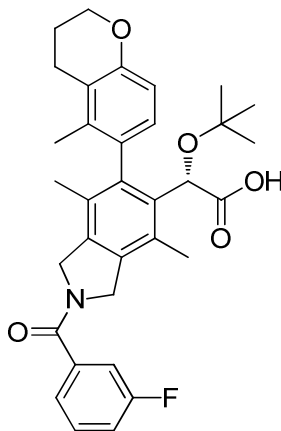
5



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros y
 10 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); LCMS (m/z)
 15 ES⁺ = 532.48 (M+1).

Ejemplo 305: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-
dimetil-6-(5-metil-croman-6-il)-isoindolin-5-il)-acético

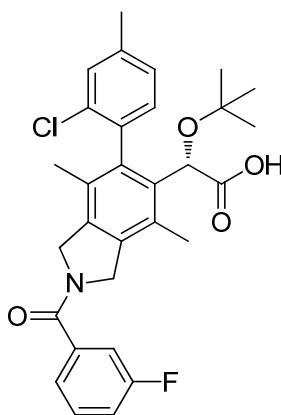
20



25

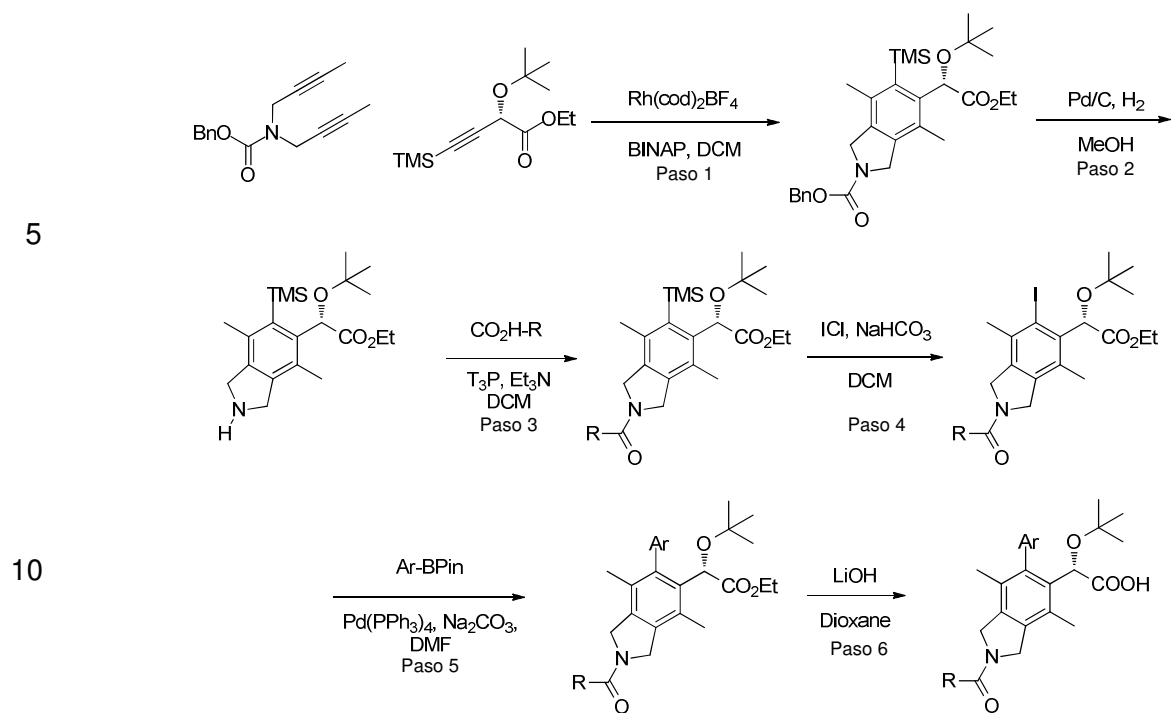
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (mezcla de rotámeros y atropisómeros) δ ppm 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 6.61 (m, 2H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.28 - 4.02 (m, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 2H), 2.51 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 6H), 1.14 - 0.90 (m, 9H); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 546.53 (M+1).

Ejemplo 306: Ácido (2S)-2-(terbutoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

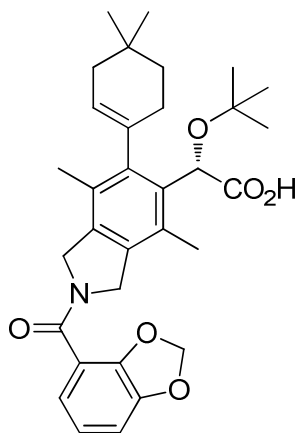


¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 7.56 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 5.18 - 4.90 (m, 2H), 4.85 - 4.67 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 6H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 9H); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 524 (M+1).

Esquema 4



Ejemplo 307: Ácido (S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



Paso 1

(S)-5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo.

25

Una mezcla de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (5.00 gramos, 12.3 milimoles), y (*R*)-BINAP (7.67 gramos, 12.3 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atmósfera) hasta que la solución se convirtió hasta un color rojo oscuro (4 horas). La mezcla resultante se colocó bajo N_2 , y se trató con una solución de (*S*)-2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (50.0 gramos, 195 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros). Después de calentar a 40°C , se agregó por goteo una solución de di-(but-2-in-1-il)-carbamato de bencilo (99.6 gramos, 390 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (400 mililitros) durante 2.5 horas, y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla resultante se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, del 0 al 10 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar el compuesto del título (84 gramos, 84 por ciento), como un aceite color amarillo.

Paso 2

(S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo.

Una solución de 5-(1-(terbutoxi)-2-etoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (280 miligramos, 0.547 milimoles) en metanol (MeOH) (4.885 mililitros) se cargó con Pd/C (58.2 miligramos, 0.055 milimoles), y se agitó bajo una atmósfera de H_2 . Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y la torta del filtro se enjuagó con

dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (207 miligramos, 0.547 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). LC/MS (m/z) ES⁺ = 378.5 (M+1).

5 Paso 3

(S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo.

Una solución del (S)-2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo crudo (207 miligramos, 0.547 milimoles, 100 por ciento de rendimiento) se disolvió en EtOAc (5 mililitros), y se trató con ácido benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carboxílico (182 miligramos, 1.094 milimoles), seguido por NEt₃ (0.229 mililitros, 1.642 milimoles), y entonces T₃P (0.977 mililitros, 1.642 milimoles). La reacción se agitó durante 1.5 horas, 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 dar el (S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo (288 miligramos, 0.547 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). LC/MS (m/z) ES⁺ = 526.3 (M+1).

15 Paso 4

(S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo.

Una solución de (S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo

(288 miligramos, 0.547 milimoles, 100 por ciento de rendimiento) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se enfrió a 0°C, y se trató por goteo con cloruro de yodo (1M en dicloro-metano (DCM)) (0.657 mililitros, 0.657 milimoles). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con una solución saturada al 50 por ciento de Na₂S₂O₄. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 gramos de SiO₂, del 0 al 60 por ciento de EtOAc-Hexanos), para proporcionar el compuesto del título (245 miligramos, 0.423 milimoles, 77 por ciento). ¹H RMN (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). LC/MS (m/z) ES+ = 580.4 (M+1).

Paso 5

(S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetilisoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo.

Una solución de (S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo (76 miligramos, 0.131 milimoles), 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46.5 miligramos, 0.197 milimoles), y Na₂CO₃ (2.0 M) (0.202 mililitros, 0.403 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF), se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (15.16 miligramos, 0.013 milimoles), y la reacción

se calentó en un reactor de microondas durante 20 minutos, la mezcla se vertió entonces sobre NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío.

5 LC/MS (*m/z*) ES⁺ = 562.3 (*M*+1).

Paso 6

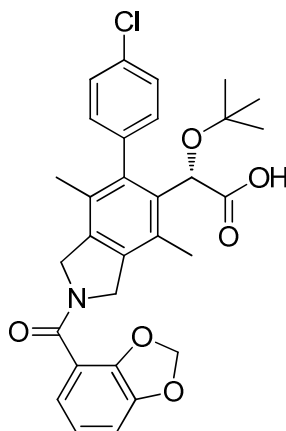
(S)-ácido 2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético.

Una solución de (S)-2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-
10 (4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de etilo (73.7 miligramos, 0.131 milimoles, 100 por ciento de rendimiento) en 1,4-dioxano (1.312 mililitros) se trató con hidróxido de litio (0.650 mililitros, 1.3 milimoles), y se calentó a 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al
15 vacío, se absorbió en dicloro-metano (DCM), se lavó con HCl 1M, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 30 al 100 por ciento de ACN-H₂O), para proporcionar el (S)-ácido 2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-
20 4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético (26 miligramos, 0.049 milimoles, 37.1 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (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 (br. s., 6H). LCMS(ES⁺) (*m/z*): 534.4 (*M*+1).

25 Los Ejemplos 308 a 311 se prepararon de una manera similar a

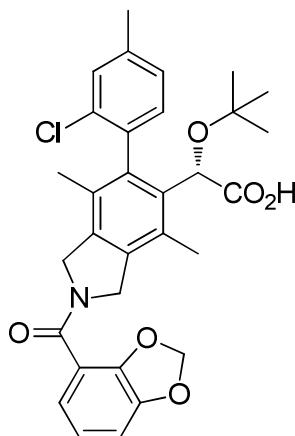
los procedimientos descritos anteriormente para el Ejemplo 307.

Ejemplo 308: (S)-ácido 2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(4-cloro-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7.44 (br. s., 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). LCMS(ES+) (m/z): 536.3/538.3 (M+1).

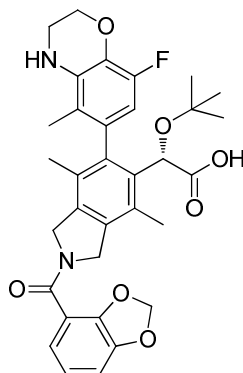
Ejemplo 309: (2S)-ácido 2-(2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-4-carbonil)-6-(2-cloro-4-metil-fenil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



^1H RMN (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-

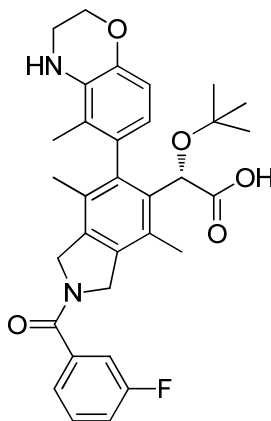
2.47 (m, 7H), 1.70-1.97 (m, 3H), 0.96-1.18 (m, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 550.3/552.3 (M+1).

Ejemplo 310: (2S)-ácido 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-dimetil-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



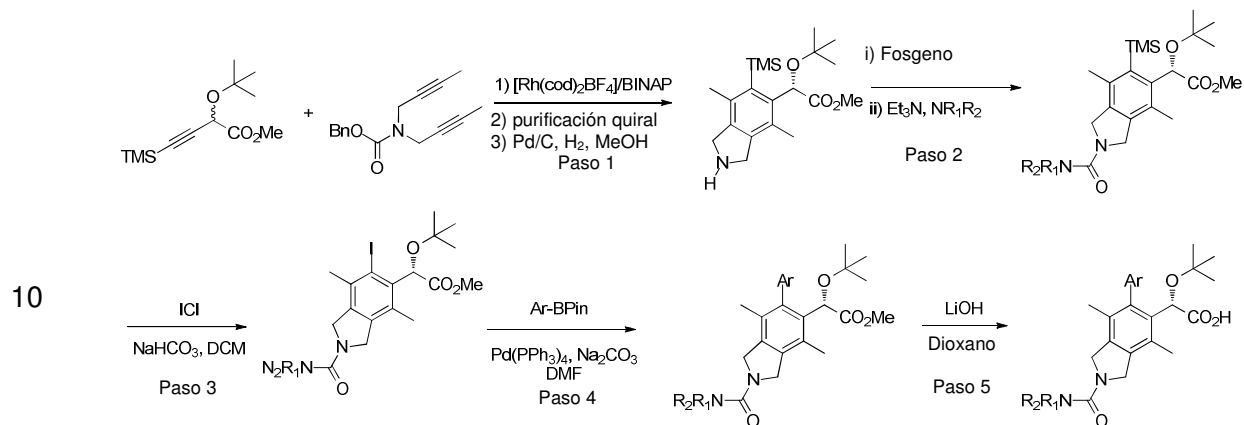
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.20-7.08 (m, 4H), 6.05 (d, 2H), 4.72-5.16 (m, 5H), 4.34 (br. s., 2H), 3.57 (br. s., 2H), 2.16-2.34 (m, 3H), 1.69-1.89 (m, 6H), 1.13 (d, 9H). LCMS(ES+) (m/z): 591.52 (M+1).

Ejemplo 311: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-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



^1H RMN (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). LCMS(ES $^+$) (m/z): 565.3 (M+1).

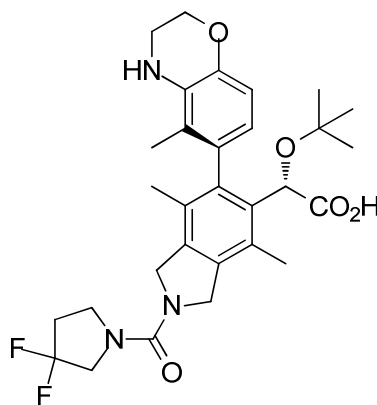
5

Esquema 5

15

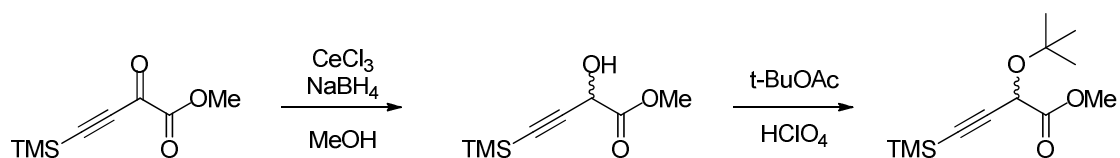
Ejemplo 312: *(S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-isoindolin-5-il)-acético.*

20



rac-m2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo

25



M2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo.

Una solución de 2-oxo-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de metilo (485 miligramos, 2.63 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se trató con heptahidrato de cloruro de cerio(III) (1226 miligramos, 3.29 milimoles), seguido por la adición en porciones de borohidruro de sodio (49.8 miligramos, 1.316 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó NaBH₄ adicional (25 miligramos), (3:05 pm), y entonces se agregó otra porción (20 miligramos, 3:25 pm). Después de 10 a 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. Se agregó HCl 1N, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 24 gramos, del 0 al 20 por ciento de hexanos/EtOAc), para proporcionar un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (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).

M2-(terbutoxi)-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo.

Una solución de m2-hidroxi-4-(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (92 miligramos, 0.494 milimoles) en terbutil-acetato (15 mililitros) se trató con ácido perclórico (0.119 mililitros, 1.976 milimoles). Se colocó un tapón de vidrio molido sobre el matraz, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1N, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío hasta obtener un aceite con tintes rosados. El residuo se utilizó crudo en el

siguiente paso. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 4.75 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.17 (s, 9H).

Paso 1

(S)-5-(1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo.

El $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_3$ (0.335 gramos, 0.825 milimoles), y (+/-)-BINAP (0.514 gramos, 0.825 milimoles) se suspendieron en dicloro-
metano (DCM) (36 mililitros), y se agitaron durante 5 minutos; la
mezcla entonces se purgó con H_2 durante 1 minuto, y se agitó bajo 1
10 atmósfera de H_2 . Después de 1 hora, se agregó m2-(terbutoxi)-4-
(trimetil-silil)-but-3-inoato de etilo (1 gramo, 4.13 milimoles) en
dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), seguido por la adición por goteo
de 2 equivalentes de di-ino durante 90 minutos; la reacción se agitó
durante 90 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición
15 por goteo de 2 equivalentes adicionales de di-ino durante un período
de 90 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se
concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de
sílice (80 gramos de SiO_2 , del 0 al 30 por ciento de EtOAc-
ciclohexano), para proporcionar el compuesto del título (4.2 gramos,
20 79 por ciento). La mezcla racémica se purificó mediante
cromatografía HPLC de preparación (20 por ciento de CO_2
modificado con metanol (MeOH) sobre cualquiera de Cell2 o CC4,
140 bar, 40°C, 2 mililitros/minuto. El material se disolvió en una
mezcla de 3:1 de metanol (MeOH)/ CHCl_3 a 75 miligramos/mililitro y
25 se preparó (inyección de 15 miligramos/200 microlitros sobre CC4 de

21.20 x 150 milímetros), para proporcionar el (S)-5-(1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (>99 por ciento de exceso enantiomérico (ee)). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.49 - 7.32 (m, 5H), 5.66 (br. s., 1H), 5.33 - 5.19 (m, 2H), 4.80 - 4.62 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.37 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H), 0.50 (br. s., 9H). LCMS(ES+) (m/z): 498.4 (M+1).

(S)-m2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo.

Una solución de (S)-5-(1-(terbutoxi)-2-metoxi-2-oxo-etil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-2-carboxilato de bencilo (150 miligramos, 0.301 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros) se trató con Pd/C (32.1 miligramos, 0.030 milimoles). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 40 minutos, y entonces se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM), y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (110 miligramos, 0.303 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.65 (br. s., 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 (br. s., 9H); LCMS (m/z) ES+ = 364 (M+1).

Paso 2

(S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo.

Una solución helada de fosgeno (al 20 por ciento en tolueno) (1.353 mililitros, 2.5575 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5

mililitros) se trató por goteo con una solución de (S)-m2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de etilo (372 miligramos, 1.023 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7.5 mililitros). La solución color púrpura resultante se agitó en un baño de

5 hielo durante 20 minutos, y entonces se calentó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar el cloruro de carbamoilo como un aceite color verde. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se enfrió a 0°C, y se trató con piridina (0.091 mililitros,

10 1.125 milimoles), Et₃N (1.069 mililitros, 7.6725 milimoles), y clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (0.734 gramos, 5.115 milimoles). La reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos, y entonces a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1M,

15 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo crudo (479.6 miligramos, 0.966 milimoles, 94 por ciento de rendimiento), como una espuma color café. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ

20 ppm 5.64 (br. s., 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 497.52 (M+1

Paso 3

(S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo.

25

Una mezcla helada de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(trimetil-silil)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (479.6 miligramos, 0.966 milimoles, 94 por ciento de rendimiento), y bicarbonato de sodio (0.859 gramos, 10.23 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se trató por goteo con ICl (1M en dicloro-metano (DCM)) (1.030 mililitros, 1.03 milimoles) durante 20 minutos, y se agitó a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se apagó con Na₂S₂O₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 0 al 70 por ciento de EtOAc/Hexano) proporcionó el (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (413.1 miligramos, 0.751 milimoles, 73.4 por ciento de rendimiento) (N35491-7-3), como un sólido color café. ¹H RMN (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); LCMS (m/z) ES⁺ = 551.37 (M+1).

Paso 4

(S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo

Una solución de (S)-2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-yodo-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (70 miligramos, 0.127 milimoles), 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 mili-

gramos, 0.191 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.3 mililitros) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se trató con Na₂CO₃ 2M (0.191 mililitros, 0.382 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (14.70 miligramos, 0.013 milimoles), y se irradió en el reactor de
 5 microondas a 120°C durante 20 minutos, 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 mediante cromatografía en columna (del 0 al 100 por ciento de EtOAc/Hexano) proporcionó el compuesto del título (38.9
 10 miligramos, 0.068 milimoles, 53.5 por ciento de rendimiento) como un aceite color café claro. LCMS (m/z) ES+ = 594.47 (M+Na).

Paso 5

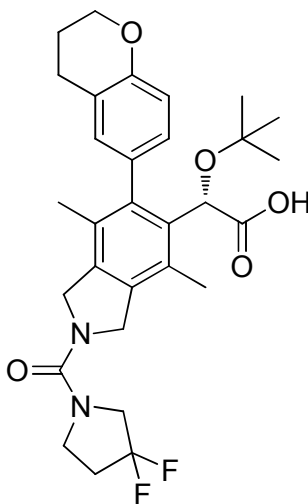
*(S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-
 15 6-il)-isoindolin-5-il)-acético.*

El (S)-2-(terbutoxi)-2-((M)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-isoindolin-5-il)-acetato de metilo (38.9 miligramos, 0.068 milimoles, 53.5 por ciento de rendimiento) (N35491-10 a 2) en 1,4-dioxano (1
 20 mililitro) se trató con LiOH 2M (0.340 mililitros, 0.68 milimoles), se agitó a 70°C durante 9 horas, y entonces se concentró. La purificación con HPLC en fase inversa (del 20 al 85 por ciento de MeCN/H₂O-ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento), proporcionó el (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-
 25 carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-

6-il)-isoindolin-5-il)-acético (25 miligramos, 0.044 milimoles, 65.3 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^1H RMN (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); LCMS (m/z) $\text{ES}^- = 556.52$ ($\text{M}-1$).

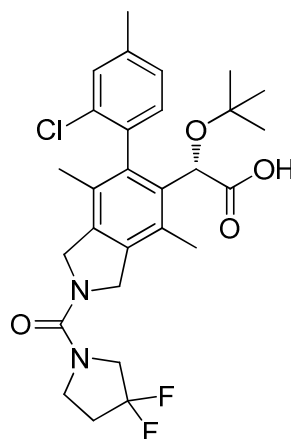
Los Ejemplos 313 a 322 se hicieron de una manera similar al Ejemplo 312.

Ejemplo 313: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(croman-6-il)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



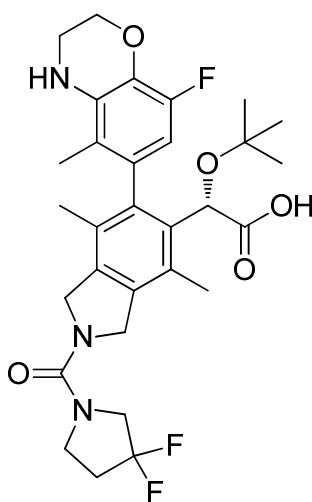
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (mezcla de atropisómeros) δ ppm 7.16 - 7.05 (m, 1H), 6.95 - 6.76 (m, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 4H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 1085.88$ ($2\text{M}+1$).

Ejemplo 314: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



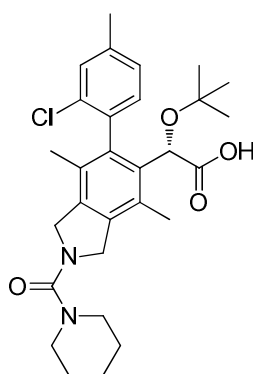
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 4H), 3.92 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.53 - 2.40 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 535.47$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 315: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (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). LCMS(ES+) (m/z): 576.3 (M+1).

Ejemplo 316: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

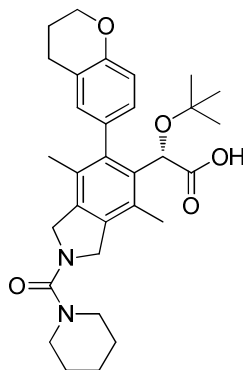


10

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 513.50 (M+1).

15

Ejemplo 317: (S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(croman-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético



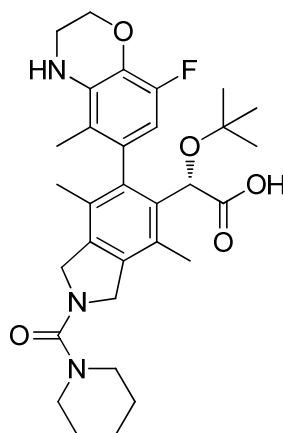
20

25

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (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),
 5 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.03 - 0.93 (m, 9H); LCMS (m/z) ES⁺ = 521.56 (M+1).

Ejemplo 318: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

10



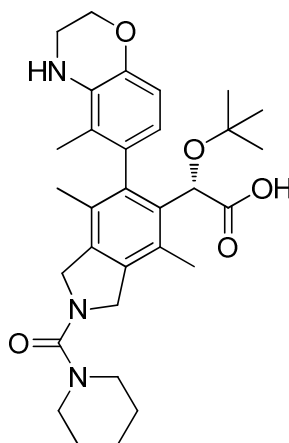
15

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.28 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.69-
 20 4.83 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.31 (br. s., 4H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (br. s., 6H), 1.12 (s, 9H).
 LCMS(ES⁺) (m/z): 554.3 (M+1).

Ejemplo 319: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético

25

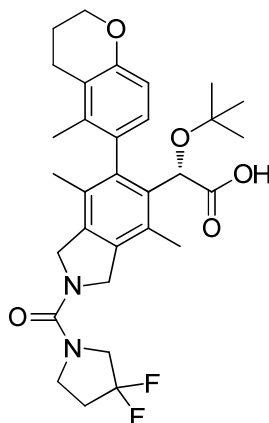
5



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H),
 10 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 (br. s., 6H), 1.08 (s, 9H); LCMS
 (m/z) ES⁺ = 536.56 (M+1).

Ejemplo 320: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(2-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-
 15 1-carbonil)-4,7-dimetil-6-(5-metil-croman-6-il)-isoindolin-5-il)-acético

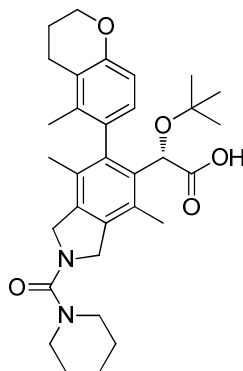
20



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) (3:1 mezcla de atropisómeros)
 δ ppm 7.15 - 6.76 (m, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 5.08 (s, 0.25H), 5.04
 25 (s, 0.75H), 4.86 - 4.75 (m, 4H), 4.19 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.92 (t, J =

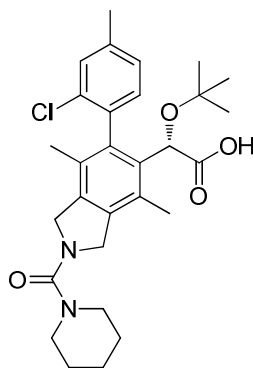
13.1 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 -2.63 (m, 2H), 2.54 -2.29 (m, 5H), 2.20 -2.03 (m, 2H), 1.90 -1.75 (m, 6H), 1.15 - 0.93 (m, 9H); LCMS (m/z) $ES^+ = 557.53$ (M+1).

Ejemplo 321: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(4,7-dimetil-6-(5-metil-croman-6-il)-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético



1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) (3:1 mezcla 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); LCMS (m/z) $ES^+ = 535.55$ (M+1).

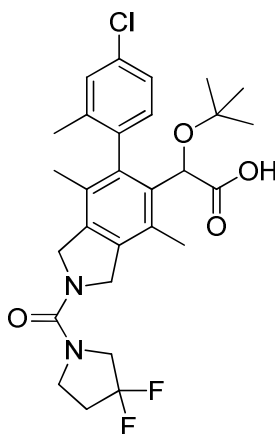
Ejemplo 322: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-4,7-dimetil-2-(piperidin-1-carbonil)-isoindolin-5-il)-acético



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 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 (br. s., 4H), 2.50 - 2.32 (m, 6H), 1.90 (s, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.69 (br. s., 6H), 1.11 (s, 6H), 1.02 (s, 3H); LCMS (m/z) ES⁺ = 513.48 (M+1).

Ejemplo 323: Ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 100.

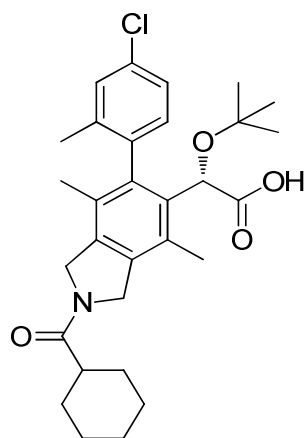


¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.95-5.17 (m, 1H), 4.78 (d, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 5H), 1.96-2.10 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.02-1.15 (m, 9H). LCMS(ES⁺) (m/z): 557.64/559.38 (M+23).

Ejemplo 324: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(ciclohexan-carbonil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 103.

5

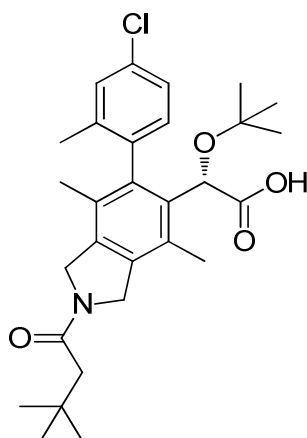


^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7.38 - 7.52 (m, 3 H), 7.13 (d, $J = 7.18$ Hz, 1 H), 5.06 (br. s., 1 H), 2.43 - 2.57 (m, 1 H), 4.68 - 4.91 (m, 4 H), 2.28 (d, 3 H), 1.89 (d, 3 H), 1.82 (d, 4 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.61 (d, 2 H), 1.30 - 1.46 (m, 3 H), 1.01 (s, 9 H). LCMS(ES+) (m/z): 498.5 (M+1).

Ejemplo 325: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(3,3-dimetil-butanoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 103.

20



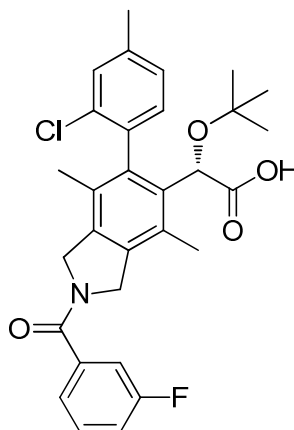
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3 H), 7.13 (br. s., 1 H), 5.06 (br. s., 1 H), 4.88 - 4.72 (m, 4 H), 2.36 - 2.30 (m, 2 H),

2.27 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.13 (d, 9 H), 1.01 (s, 9 H). LCMS(ES+)
(m/z): 486.46/488.39 (M+1)

Ejemplo 326: (2S)-ácido 2-(terbutoxi)-2-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-2-(3-fluoro-benzoil)-4,7-dimetil-isoindolin-5-il)-acético

5 El compuesto del título se hizo de una manera similar al
Ejemplo 103.

10



15

¹H RMN (400 MHz, 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); LCMS (m/z) ES⁺ = 524 (M+1).

ACTIVIDAD ANTI-HIV

20

Ensayo de MT4

25

La actividad antiviral contra VIH y los valores de citotoxicidad
para los compuestos de la invención de la Tabla 1 se midieron en
paralelo en la línea celular MT-4 transformada por HTLV-1
basándose en el método previamente descrito (Hazen y
colaboradores, "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 colaboradores,
 5 "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 luciferasa 96 horas después, mediante la adición de un Cell Titer Glo (Promega, Madison, Wis.). Los datos
 10 del porcentaje de inhibición de la protección celular se graficaron en relación con el control sin compuesto alguno. Bajo las mismas condiciones, se determinó la citotoxicidad de los compuestos utilizando el Cell Titer Glo^{MR} (Promega, Madison, Wis). Las IC₅₀s se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10
 15 puntos utilizando una dilución en serie de 3 a 4 veces para cada compuesto, lo cual se extiende en un rango de concentración > 1,000 veces.

Estos valores se grafican contra las concentraciones molares del compuesto utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros
 20 estándar:

$$y = ((V_{\max} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$$

en donde:

Y₂ = y mínima n = factor de pendiente

V_{max} = y máxima x = concentración del compuesto [M]

25 K = EC₅₀

Cuando se probaron en el ensayo de MT4, se encontró que los compuestos tuvieron los valores IC_{50} enlistados en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ejemplo	IC_{50} (μM)
5	1	0.035
	2	0.036
	3	0.04
10	4	0.033
	5	0.042
	6	2977
15	7	0.004
	8	0.005
	9	0.098
	10	0.071
20	11	0.174
	12	0.82
	13	0.044
25	14	0.118

5

10

15

20

25

Ejemplo	IC₅₀ (μM)
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

5

10

15

20

25

Ejemplo	IC₅₀ (μM)
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
45	0.043
46	4.077

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	47	0.044
5	48	0.573
	49	0.100
	50	0.029
	51	0.044
10	52	0.018
	53	0.051
	54	0.288
	55	0.086
15	56	0.012
	57	0.044
	58	0.350
20	59	0.279
	60	0.014
	61	0.038
25	62	0.044

5

10

15

20

25

Ejemplo	IC₅₀ (μM)
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	0.016
73	0.026
74	0.021
75	0.034
76	0.012
77	0.160
78	0.126

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	79	0.231
5	80	0.381
	81	0.016
	82	0.014
	83	0.006
10	84	0.011
	85	0.120
	86	1.163
	87	0.005
15	88	0.018
	89	0.011
	90	0.267
20	91	0.013
	92	0.016
	93	0.007
25	94	0.044

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	95	0.778
5	96	0.014
	97	0.144
	98	2.296
	99	0.045
10	100	0.005
	101	0.003
	102	0.002
	103	0.002
15	104	0.002
	105	0.014
	106	0.143
20	107	0.007
	108	0.006
	109	0.036
25	110	0.006

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	111	0.016
	112	0.029
	113	0.010
	114	0.005
	115	0.006
10	116	0.031
	117	0.017
	118	0.014
	119	0.003
15	120	0.003
	121	0.004
	122	0.003
	123	0.004
20	124	1.090
	125	0.015
	126	0.013
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	127	0.318
5	128	8.539
	129	0.014
	130	0.041
	131	0.019
10	132	0.021
	133	0.005
	134	0.006
	135	0.023
15	136	0.002
	137	0.002
	138	0.002
20	139	0.037
	140	0.002
	141	0.004
25	142	0.031

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	143	0.004
	144	0.005
	145	0.002
	146	0.003
	147	0.013
10	148	0.009
	149	0.002
	150	0.004
	151	0.005
15	152	0.002
	153	0.004
	154	0.008
	155	0.048
20	156	0.003
	157	0.003
	158	0.002
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	159	0.002
	160	0.004
	161	0.003
	162	0.002
	163	0.004
10	164	0.004
	165	0.108
	166	0.027
	167	0.004
	168	0.011
15	169	0.002
	170	0.002
	171	0.002
	172	0.007
	173	0.003
20	174	0.004
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	175	0.005
	176	0.004
	177	0.002
	178	0.002
	179	0.004
10	180	0.004
	181	0.005
	182	0.005
	183	0.004
15	184	0.002
	185	0.004
	186	0.002
	187	0.003
20	188	0.004
	189	0.004
	190	0.005
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	191	0.002
5	192	0.005
	193	0.005
	194	0.011
	195	0.003
10	196	0.002
	197	0.004
	198	0.005
15	199	0.004
	200	0.011
	201	0.387
	202	0.124
20	203	0.063
	204	0.665
	205	0.004
25	206	0.005

5

10

15

20

25

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
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

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	223	0.013
	224	0.044
	225	0.005
	226	0.005
	227	0.014
10	228	0.013
	229	0.005
	230	0.111
	231	0.037
15	232	0.148
	233	0.012
	234	0.026
	235	0.005
20	236	0.005
	237	0.067
	238	0.940
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	239	0.016
	240	0.121
	241	0.025
	242	0.013
	243	0.018
10	244	0.014
	245	0.026
	246	0.005
	247	0.005
15	248	0.005
	249	0.005
	250	0.004
20	251	0.003
	252	0.004
	253	0.012
25	254	0.004

5

10

15

20

25

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
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

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	271	0.008
	272	0.086
	273	0.004
	274	0.297
	275	0.005
10	276	0.016
	277	0.014
	278	0.005
	279	0.004
15	280	0.008
	281	0.017
	282	0.007
	283	0.013
20	284	0.048
	285	0.002
	286	0.011
25		

	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
	287	0.005
5	288	0.015
	289	0.014
	290	2.558
	291	0.005
10	292	0.005
	293	0.004
	294	0.004
	295	0.009
15	296	0.005
	297	0.042
	298	0.024
20	299	0.014
	300	0.040
	301	0.005
25	302	0.004

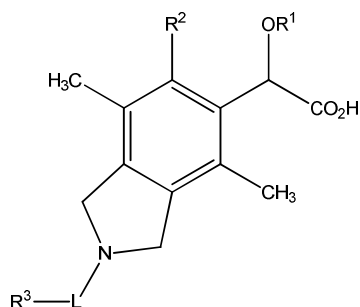
	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
5	303	0.005
	304	0.004
	305	0.002
	306	0.038
	307	0.004
10	308	0.004
	309	0.004
	310	0.018
	311	0.015
15	312	0.006
	313	0.004
	314	0.004
	315	0.015
	316	0.041
20	317	0.003
	318	0.005
25		

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
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 la Fórmula I:

5



Fórmula I

en donde:

10

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15

20

25

R² es arilo de 5 a 14 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 2 a 9 átomos de carbono, o heteroarilo de 2 a 9 átomos de carbono, en donde cada grupo R² está opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroalquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroalquilenos de 1 a 6 átomos de carbono se enlazan a los átomos de carbono adyacentes sobre el arilo de 5 a 14 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 9 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, para formar un anillo fusionado;

L es un enlace, -CH₂(CO)-, -alquilenos de 1 a 3 átomos de

carbono-, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{C}(\text{S})$ -, $-\text{C}(\text{NH})$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{SO}_2\text{-NH}$ -, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -;

R^3 es H, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de
 5 a 14 átomos de carbono, CH_2 -arilo de 5 a 14 átomos de carbono,
 5 CH_2 -cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
 átomos de carbono, espirocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 2 a 9
 átomos de carbono, o heteroarilo de 2 a 9 átomos de carbono, en
 donde cada grupo R^3 está opcionalmente sustituido por uno a cuatro
 10 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, heterociclo puenteado de 2 a 8 átomos de
 carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1
 a 3 átomos de carbono, $-\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, arilo de 5 a 14 átomos de carbono,
 15 heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{B}(\text{OH})_2$, heterociclo de 2
 a 9 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes
 enlazados a los átomos adyacentes pueden enlazarse entre sí para
 formar un anillo fusionado y ese anillo fusionado puede estar
 20 opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^4 es CN, halógeno, $-\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
 átomos de carbono, heterociclo de 2 a 9 átomos de carbono, o arilo
 de 5 a 14 átomos de carbono;

25 y en donde cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo, y

heteroalquileo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N, B, u O.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 es terbutilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

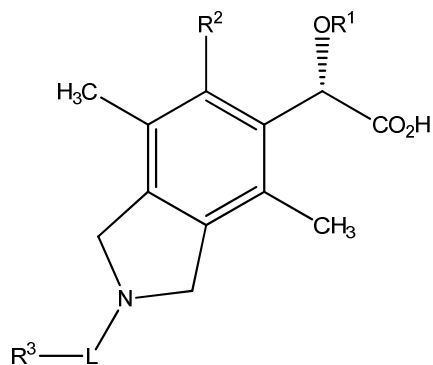
10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^2 es fenilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados a partir de flúor, metilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ en donde el $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ está enlazado a los átomos de carbono adyacentes sobre el fenilo para formar un anillo bicíclico, o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ en
15 donde el $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ está enlazado a los átomos de carbono adyacentes sobre el fenilo para formar un anillo bicíclico.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, naftilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, o tetrahidro-
20 piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{O}-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o fenilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 6, en donde la estereoquímica sobre el átomo de

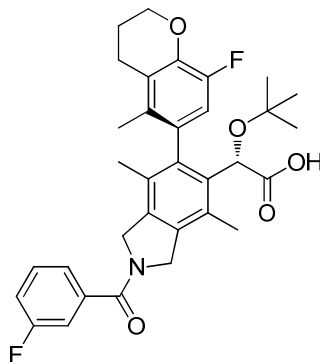
carbono con el que se enlaza OR¹ es como se ilustra a continuación

5



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

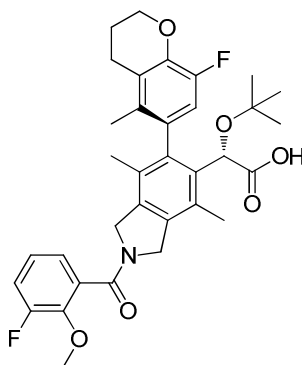
10



15

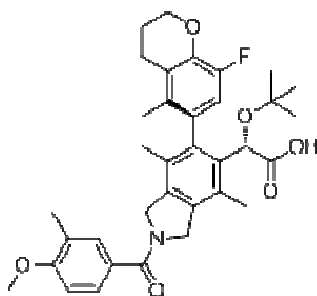
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

20



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

25



5

11. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un método para el tratamiento de una infección viral en un paciente, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus del virus, el cual comprende administrar al paciente, una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

14. El método de la reivindicación 13, en donde esa infección viral es mediada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

15. Un compuesto o una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en terapia médica.

16. Un compuesto o una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

17. El uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

25

5

10



* * * * *